Canada Communicable Disease Report ✦ Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR•RMTC

1 July 2007 • Volume 33 • ACS-7

1er Juillet 2007 • Volume 33 • DCC-7

ISSN 1481-8531

Contained in this issue:

An Advisory Committee Statement (ACS)
National Advisory Committee on Immunization (NACI)†,†† 1
STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION FOR THE 2007-2008 SEASON 1

Contenu du présent numéro :

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)
Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)†,†† 1
DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE POUR LA SAISON 2007-2008 1

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)†,††

STATEMENT ON INFLUENZA VACCINATION FOR THE 2007-2008 SEASON

Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge and is disseminating this document for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product leaflet(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s)/leaflet(s) of the Canadian manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

†**Members:** Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. S. Deeks (Executive Secretary), Dr. K. Laupland, Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Ms. A. Hanrahan, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M-N Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky.

Liaison Representatives: Ms. S. Callery (CHICA), Dr. P. Hudson (CPHA), Dr. B. Bell (CDC), Dr. D. Money (SOGC), Ms. E. Holmes (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. P. Orr (AMMI Canada)

Ex-Officio Representatives: Dr. H. Rode (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Lt. Col. J.W. Anderson (DND), Dr. B. Law (IRID)

††This statement was prepared by Dr. Joanne Langley, Dr. Patricia Huston, Ms. Samina Aziz and Ms. Anna-Maria Frescura and approved by NACI and the Public Health Agency of Canada.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)†,††

DÉCLARATION SUR LA VACCINATION ANTIGRIPPALE POUR LA SAISON 2007-2008

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu du ou des dépliants pertinents sur le produit. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit ou des dépliants établis par les fabricants du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité uniquement lorsqu'il est utilisé conformément à la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

†**Membres :** Dre J. Langley (présidente), Dre S. Deeks (secrétaire générale), Dr K. Laupland, Dr S. Dobson, Dr B. Duval, Mme A. Hanrahan, Dre A. McGeer, Dre S. McNeil, Dre M-N Primeau, Dr B. Tan, Dre B. Warshawsky.

Agents de liaison : Mme S. Callery (CHICA), Dre P. Hudson (ACPS), Dre B. Bell (CDC), Dr D. Money (SOGC), Mme E. Holmes (CNCI), Dr B. Larke (CMHC), Dre M. Salvadori (SCP), Dre S. Rechner (SCMI), Dr J. Salzman (CATMAT), Dr D. Scheifele (CAIRE), Dr P. Orr (AMMI Canada)

Membres d'office : Dr H. Rode (CEPBR), Dr M. Lem (DGSPNI), Lt. Col. J.W. Anderson (MDN), Dre B. Law (DIIR)

††La présente déclaration a été rédigée par les Dres Joanne Langley et Patricia Huston, Mme Samina Aziz et Mme Anna-Maria Frescura. Elle a été approuvée par le CCNI et l'Agence de la santé publique du Canada.

Introduction

The antigenic components of the influenza vaccine have been updated for the 2007-2008 season. This statement contains new information on human and avian influenza epidemiology. Neuraminidase inhibitors are again recommended as the first-line antiviral agents for the prevention of influenza rather than amantadine. This year, recommendations for routine influenza vaccine receipt have been expanded to include all pregnant women.

In Canada, two available measures can reduce the impact of influenza: immunoprophylaxis with inactivated (killed-virus) vaccine and chemoprophylaxis or therapy with influenza-specific antiviral drugs. Immunization is the most effective means to reduce the impact of influenza. Programs should focus on those at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services.

Influenza A viruses are classified into subtypes on the basis of two surface antigens: hemagglutinin (H) and neuraminidase (N). Three subtypes of hemagglutinin (H1, H2 and H3) and two subtypes of neuraminidase (N1 and N2) are recognized among influenza A viruses that have caused widespread human disease. Immunity to these antigens reduces the likelihood of infection and lessens the severity of disease if infection occurs. Infection with a virus of one subtype confers little or no protection against viruses of other subtypes. Furthermore, over time, antigenic variation (antigenic drift) within a subtype may be so marked that infection or vaccination with one strain may not induce immunity to distantly related strains of the same subtype. Although influenza B viruses have shown more antigenic stability than influenza A viruses, antigenic variation does occur. For these reasons, major epidemics of respiratory disease caused by new variants of influenza continue to occur.

Person-to-person transmission of influenza virus occurs through droplets from the respiratory tract that are spread by direct contact, through coughing or sneezing, or by hands contaminated with respiratory secretions. Adults spread influenza to others during a period from 1 day before symptom onset to up to 7 days afterwards. Children may have more prolonged viral shedding.

National influenza surveillance in the 2006-2007 season

National influenza surveillance is coordinated through the Immunization and Respiratory Infections Division (IRID), Public Health Agency of Canada (PHAC). The program (Flu watch) collects data and information from various sources in order to provide a national picture of influenza activity. The information for the 2006-2007 season given in this statement is based on data reported up to 3 March, 2007[1].

Introduction

La composition antigénique du vaccin antigrippal a été revue pour la saison 2007-2008. La présente déclaration contient de nouvelles informations concernant l'épidémiologie des grippes humaine et aviaire. Une fois de plus, les inhibiteurs de la neuraminidase sont les agents antiviraux de première intention recommandés pour la prévention de la grippe, plutôt que l'amantadine. Cette année, les recommandations relatives à la vaccination antigrippale systématique ont été élargies de manière à englober toutes les femmes enceintes.

Il existe au Canada deux mesures qui permettent de réduire les effets de la grippe : l'immunoprophylaxie au moyen du vaccin inactivé (virus tué) et la chimioprophylaxie ou le traitement par des médicaments antiviraux spécifiques contre la grippe. L'immunisation constitue le moyen le plus efficace de réduire l'impact de la grippe. Les programmes devraient cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui fournissent des services communautaires essentiels.

Les virus de la grippe A sont classés en sous-types d'après des critères antigéniques, soit la présence de deux antigènes de surface : l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). On a identifié trois sous-types d'hémagglutinine (H1, H2 et H3) et deux sous-types de neuraminidase (N1 et N2) parmi les virus grippaux A à l'origine d'épidémies chez l'homme. L'immunité à l'égard de ces antigènes réduit le risque d'infection et la gravité de la maladie en cas d'infection. La protection conférée par une infection due à un sous-type particulier est faible, voire inexistante, avec d'autres sous-types. Qui plus est, la variation antigénique (dérive antigénique) qui se produit avec le temps à l'intérieur d'un sous-type peut être d'une telle ampleur que l'infection par une souche ou l'administration d'un vaccin contenant cette souche peuvent ne pas immuniser le patient contre des souches faiblement apparentées du même sous-type. Bien que les virus grippaux B aient une plus grande stabilité antigénique que les virus de type A, on observe néanmoins chez eux une variation antigénique. Pour ces raisons, d'importantes épidémies d'affections respiratoires causées par ces nouveaux variants grippaux continuent de survenir.

La transmission interhumaine du virus de la grippe se produit lorsque des gouttelettes provenant des voies respiratoires sont propagées par contact direct, par la toux ou les éternuements ou par les mains contaminées. Chez les adultes, le virus se transmet au cours d'une période allant de 1 jour avant l'apparition des symptômes à 7 jours par la suite. Chez les enfants, la période d'excrétion virale peut être plus longue.

Surveillance nationale de la grippe durant la saison 2006-2007

L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) coordonne la surveillance nationale de la grippe par l'entremise de la Division de l'immunisation et des infections respiratoires. Le programme (Surveillance de l'influenza) recueille des données et des éléments d'information de diverses sources afin de brosser un tableau national de l'activité grippale. Les renseignements sur la saison 2006-2007 exposés dans la présente déclaration s'appuient sur les données recueillies jusqu'au 3 mars 2007[1].

Overall, the results so far suggest that the 2006-2007 influenza season was relatively mild and that, as with the 2005-2006 season, increased influenza activity presented later in the season[2]. Nationally, influenza activity increased across the country from late-January to early March, but remained mild to moderate overall.

Influenza A viruses have predominated overall, with both influenza A(H1N1) and A(H3N2) circulating. Of the 4,423 positive influenza detections reported to, 4,250 (96.1%) were influenza A and 173 (3.9%) were influenza B. Influenza A detections were reported across the country whereas influenza B was isolated primarily in Quebec and British Columbia. Of the laboratory-confirmed influenza infections, almost half (48%) were reported in children < 10 years of age. Although 28% of the influenza B cases were among children < 5 years of age, a large proportion of influenza B cases occurred in the younger adult and elderly age groups (20% each in the 25-44 and > 65 year age groups).

The National Microbiology Laboratory (NML) has antigenically characterized 614 influenza viruses received from sentinel public health and hospital laboratories across Canada: 382 (62.2%) were characterized as A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like; 202 (32.9%) were A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)-like; 7 (1.1%) were B/Malaysia/2506/2004-like; and 23 (3.7%) were B/Shanghai/361/2002-like. All but the B/Shanghai/361/2002-like strain is included in the composition of the 2006-2007 Canadian influenza vaccine. The majority of influenza A viruses identified early in the season were influenza A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)-like; however, the number of influenza A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like viruses have been increasing since mid-January and now represent the majority of influenza strains characterized so far this season. Of the influenza A (H1N1) viruses characterized, 80% were from the west: British Columbia (35%), Alberta (25%) and Saskatchewan (20%). Of the influenza A (H3N2) viruses characterized, 59% were from Ontario and 25% were from British Columbia.

Surveillance of antiviral resistance patterns of circulating influenza strains is now part of the routine surveillance program at the NML. Since the start of the season, the NML has tested 541 influenza A isolates (167 H1N1, 374 H3N2) for amantadine resistance. None of the H1N1 isolates tested were resistant to amantadine; however, 27.8% of the H3N2 isolates were resistant. This is a significant drop in resistance levels compared with last season (91.5%). Of the 497 isolates tested for oseltamivir resistance (170 influenza A (H1N1), 301 influenza A (H3N2) and 26 influenza B) none was found to be resistant.

Dans l'ensemble, si l'on se fie aux données obtenues jusqu'ici, l'activité grippale a été relativement faible durant la saison grippale 2006-2007[2]. À l'échelle nationale, elle s'est intensifiée partout au pays de la fin de janvier au début de mars, mais elle est demeurée généralement faible à modérée.

De manière générale, ce sont les virus de type A qui ont dominé, les sous-types H1N1 et H3N2 étant tous deux en circulation. Sur les 4 423 cas de grippe détectés et signalés, 4 250 (96,1 %) correspondaient au type A et 173 (3,9 %), au type B. Les cas de grippe A détectés ont été signalés dans l'ensemble du pays, alors que les cas de grippe B étaient concentrés au Québec et en Colombie-Britannique. Près de la moitié (48 %) des infections grippales confirmées en laboratoire touchaient des enfants de < 10 ans. Même si 28 % des cas de grippe B concernaient des enfants de < 5 ans, une forte proportion de cas de grippe B ont été observés chez les jeunes adultes et les personnes âgées (20 % dans le groupe de 25 à 44 ans et 20 % chez les personnes de > 65 ans).

Le Laboratoire national de microbiologie (LNM) a caractérisé les antigènes du virus grippal dans 614 échantillons transmis par les laboratoires de santé publique et les laboratoires hospitaliers sentinelles du Canada : 382 (62,2 %) étaient apparentés à A/Wisconsin/67/2005(H3N2); 202 (32,9 %) à A/New Caledonia/20/1999(H1N1); 7 (1,1 %) à B/Malaysia/2506/2004 et 23 (3,7 %) à B/Shanghai/361/2002. Toutes les souches, sauf celle qui est analogue à B/Shanghai/361/2002, sont comprises dans la composition du vaccin antigrippal 2006-2007 formulé pour le Canada. La majorité des virus grippaux A identifiés au début de la saison étaient apparentés à A/New Caledonia/20/1999(H1N1). Toutefois, le nombre de souches virales apparentées à A/Wisconsin/67/2005(H3N2) est en hausse depuis la mi-janvier; elles représentent maintenant la majorité des souches caractérisées jusqu'ici pour la saison actuelle. Parmi les virus A H1N1 caractérisés, 80 % provenaient de l'Ouest canadien : la Colombie-Britannique (35 %), l'Alberta (25 %) et la Saskatchewan (20 %). Parmi les virus A H3N2 caractérisés, 59 % provenaient de l'Ontario et 25 % de la Colombie-Britannique.

La surveillance permanente des profils de résistance aux antiviraux des souches grippales en circulation fait maintenant partie du programme de surveillance du LNM. Depuis le début de la saison, le LNM a analysé 541 isolats de virus A (167 du sous-type H1N1, 374 du soustype H3N2) en vue de déterminer s'ils étaient résistants à l'amantadine. Aucun des isolats du virus A H1N1 analysés n'était résistant à l'amantadine, alors que 27,8 % des isolats du virus A H3N2 présentaient une telle résistance. Ces chiffres indiquent une baisse marquée des taux de résistance par rapport à la saison dernière (91,5 %). Sur les 498 isolats soumis à des analyses de résistance à l'oseltamivir (170 virus A H1N1, 301 virus A H3N2 et 26 virus de type B) [le total des chiffres indiqués entre parenthèses est de 497)], aucun ne s'est avéré résistant.

At this time, there is no change to the November 2006 PHAC recommendation that health care providers in Canada not prescribe amantadine to treat and prevent influenza during the current flu season[3].

Weekly influenza-like illness (ILI) consultation rates have remained within or below baseline levels since the beginning of the season. The highest rate observed was in week 09 (late February-early March) with 51 consultations for ILI per 1,000 patient visits, which is similar to the peak observed during the previous season (49 per 1,000 in week 09 last season). The highest ILI consultation rates were reported in children: 46/1,000 patients seen in the 0-4 age group and 30/1,000 in those aged 5 to 19 years.

The number of outbreaks reported this season in long-term care facilities (LTCFs) is higher than this time last season (112 this season compared with 63 last season) but still lower than in previous years. Of the 406 outbreaks of influenza or ILI that have been reported, 112 (27.6%) were in LTCFs, 9 (2.2%) in hospitals, 257 (63.3%) in schools and 28 (6.9%) in other facilities.

Widespread influenza activity has been reported 23 times by 12 regions in 5 provinces since the start of the season. The majority of widespread activity was reported between early February and early March 2007 and was mostly reported in Toronto, Ontario (35%), and in several regions in British Columbia (35%). A total of 185 influenza-associated pediatric hospitalizations have been reported through the Immunization Monitoring Program ACTive (IMPACT) network, compared with 108 cases at the same time last season. Influenza A was identified in the majority of the hospitalized cases (93.5%), and influenza B was identified in the remaining 6.5%. Of the hospitalizations occurring in the 2006-2007 season, 30.8% were of children < 2 years of age, and 23.2% were among 2- to 4-year-olds. One influenza-associated pediatric death has been reported in Canada. The death, due to influenza A infection, was in a child between 5 and 9 years of age, who was previously healthy and had not received influenza vaccine.

International influenza surveillance

Between September 2006 and January 2007, influenza activity was generally low compared with the same periods in recent years[4]. Influenza activity began in November in the northern hemisphere, which was late compared with previous years, and increased from January through mid-February but remained moderate in general. In the southern hemisphere, mild influenza activity continued in September and declined in October[5]. Influenza A (H1N1) viruses circulated in the United States and in a few European countries, whereas influenza A (H3N2) viruses predominated in many European countries and in some Asian countries/areas. Influenza B circulated at low levels[4]. On the basis of characterization data

Pour l'instant, aucun changement n'est apporté à la recommandation présentée en novembre 2006 par l'ASPC, à savoir que les dispensateurs de soins de santé du Canada ne prescrivent pas d'amantadine pour le traitement et la prévention de la grippe pour la saison grippale en cours[3].

Depuis le début de la saison, les taux hebdomadaires de consultation pour des syndromes grippaux sont demeurés conformes ou inférieurs aux taux de base. Le taux le plus élevé a été observé au cours de la semaine 09 (de la fin de février au début de mars), soit 51 consultations liées à des syndromes grippaux pour 1 000 consultations. Ce chiffre se compare au pic enregistré au cours de la saison précédente (49 pour 1 000 au cours de la semaine 09). Les taux les plus élevés de consultation pour des syndromes grippaux ont été enregistrés chez les enfants : 46 pour 1 000 patients du groupe de 0 à 4 ans et 30 pour 1 000 du groupe de 5 à 19 ans.

Le nombre d'éclosions signalées durant la saison dans les établissements de soins de longue durée (ESLD) est supérieur au nombre enregistré à pareil moment au cours de la saison précédente (112 contre 63), mais il demeure inférieur à celui des années antérieures. Des 406 éclosions de grippe ou de syndromes grippaux signalées, 112 (27,6 %) sont survenues dans des ESLD, 9 (2,2 %) dans des hôpitaux, 257 (63,3 %) dans des écoles et 28 (6,9 %) dans d'autres établissements.

Depuis le début de la saison, une activité grippale générale a été signalée 23 fois par 12 régions dans 5 provinces, surtout entre le début de février et le début de mars 2007. Elle a été le plus élevée à Toronto, en Ontario (35 %) et dans plusieurs régions de la Colombie-Britannique (35 %). Au total, 185 hospitalisations associées à la grippe chez les enfants ont été déclarées par l'entremise du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT), contre 108 cas à la même période lors de la dernière saison. Le virus A a été identifié chez la majorité des cas d'hospitalisation (93 ,5 %), et le virus B chez les autres (6,5 %). Parmi les hospitalisations enregistrées au cours de la saison 2006-2007, 30,8 % concernaient des enfants de < 2 ans, et 23,2 %, des enfants de 2 à 4 ans. Un décès associé à la grippe chez les enfants a été déclaré au Canada. Le décès, attribuable à l'infection grippale de type A, est survenu chez un enfant âgé de 5 à 9 ans, auparavant bien portant et n'ayant pas reçu le vaccin antigrippal.

Surveillance internationale de la grippe

De septembre 2006 à janvier 2007, l'activité grippale a été généralement faible par rapport aux mêmes périodes, au cours des dernières années[4]. L'activité grippale a débuté en novembre dans l'hémisphère Nord, soit plus tardivement que les années précédentes; elle s'est intensifiée de janvier jusqu'à la mi-février, mais est demeurée dans l'ensemble modérée. Dans l'hémisphère Sud, l'activité grippale est demeurée faible en septembre et a baissé en intensité en octobre[5]. Les virus A H1N1 ont circulé aux États-Unis et dans quelques pays d'Europe; les virus A H3N2 ont dominé dans de nombreux pays d'Europe et certains pays ou régions d'Asie. L'activité du virus B a été faible[4]. D'après les données sur les isolats caractérisés en Europe au cours de la saison, 70,9 % étaient apparentés à

from Europe this season, 70.9% were classified as A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like, 17.6% were A/California/7/2004 (H3N2)-like, 5.9% were A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)-like, 5.5% were B/Malaysia/2506/2004-like and < 1% were B/Jiangsu/10/2003-like[6].

In the United States, influenza A (H1N1) is the predominant influenza A virus circulating this season. Of the 225 influenza A viruses, 189 (84.0%) were A/New Caledonia/20/1999(H1N1)-like viruses, 11 (4.9%) were H1N1-like viruses showing reduced titres with antisera produced against A/New Caledonia/20/1999 (H1N1), 12 (5.3%) were A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like viruses, and 13 (5.8%) were H3N2-like viruses showing reduced titres with antisera produced against A/Wisconsin/67/2005 (H3N2). Of the 78 influenza B viruses, 52 (66.7%) belonged to the B/Victoria/2/1987 lineage (29 B/Ohio/01/2005-like viruses and 23 showing somewhat reduced titres with antisera produced against B/Ohio/01/2005), and 26 (33.3%) belonged to the B/Yamagata/16/1988 lineage[7].

Avian influenza

The now extensive outbreaks of avian influenza (H5N1) began in poultry flocks in South East Asia in 2003 and have since spread to over 50 countries throughout Asia, Africa and Europe. Between 1 December, 2003, and 20 March, 2007, there have been a total of 281 human influenza A (H5N1) cases and 169 deaths (overall case fatality rate 60%) in 12 countries (Thailand, Vietnam, Cambodia, Azerbaijan, China, Egypt, Indonesia, Iraq, Turkey, Djibouti, Nigeria, and Lao People's Democratic Republic). Human cases have followed the geographic extension of the avian outbreaks and have occurred year round; however, the highest incidence has been during the periods roughly corresponding to the winter and spring in the northern hemisphere[8].

An epidemiologic analysis of 256 laboratory-confirmed human H5N1 cases officially reported to the World Health Organization (WHO) with an onset date between November 2003 and November 2006 indicates that the median age of confirmed cases was 18 years (range: 3 months to 75 years). Approximately half of all cases (52%) were < 20 years of age, and 89% were < 40 years of age. Half of all cases were male (50%). The highest case fatality rate (76%) was found among those aged 10-19 years; the lowest (40%) was found among those aged > 50 years[8].

Although human-to-human transmission among close contacts cannot be excluded in some instances, no evidence of efficient or sustained human-to-human transmission exists to date. Genetic and antigenic analyses reported by the WHO have shown that the influenza A (H5N1) virus (Asian strain) has undergone some changes since 1997 when the first human infections were reported[9,10]. Moderately reduced susceptibility to oseltamivir in laboratory testing was found in two viruses with a genetic mutation; these viruses were obtained from patients on oseltamivir treatment[11]. There is

A/Wisconsin/67/2005(H3N2), 17,6 % à A/California/7/2004 (H3N2), 5,9 % à A/New Caledonia/20/1999(H1N1), 5,5 % à B/Malaysia/2506/2004 et < 1 % à B/Jiangsu/10/2003[6].

Aux États-Unis, le virus A H1N1 est le principal virus grippal A circulant au cours de la saison. Sur les 225 virus A, 189 (84,0 %) étaient apparentés à A/New Caledonia/20/1999(H1N1), 11 (4,9 %) étaient des virus apparentés à H1N1 présentant des titres quelque peu diminués d'anticorps dirigés contre des antisérums produits contre la souche A/New Caledonia/20/1999(H1N1), 12 (5,3 %) étaient apparentés à A/Wisconsin/67/2005(H3N2) et 13 (5,8 %) étaient des virus apparentés à H3N2 présentant des titres quelque peu diminués d'anticorps dirigés contre des antisérums produits contre la souche A/Wisconsin/67/2005(H3N2). Sur les 78 virus B, 52 (66,7 %) appartenaient à la lignée B/Victoria/2/1987 (29 virus étaient apparentés à B/Ohio/01/2005 et 23 présentaient des titres quelque peu diminués d'anticorps dirigés contre des antisérums produits contre la souche B/Ohio/01/2005) et 26 (33,3 %) appartenaient à la lignée B/Yamagata/16/1988[7].

Grippe aviaire

Les éclosions actuellement importantes de grippe aviaire (H3N2) ont d'abord touché des troupeaux de volaille en Asie du Sud-Est en 2003, puis se sont répandues dans plus de 50 pays d'Asie, d'Afrique et d'Europe. Du 1er décembre 2003 au 20 mars 2007, on a recensé en tout 281 cas humains de grippe A H5N1 et 169 décès (taux global de létalité de 60 %), dans douze pays (Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Azerbaïdjan, Chine, Égypte, Indonésie, Iraq, Turquie, Djibouti, Nigeria et République démocratique populaire du Laos). Les cas humains qui ont suivi l'expansion géographique des éclosions de grippe aviaire ont été observés durant toute l'année. La plus forte incidence a été enregistrée au cours des périodes correspondant plus ou moins à l'hiver et au printemps dans l'hémisphère Nord[8].

D'après une analyse épidémiologique de 256 cas humains de grippe H5N1 confirmés en laboratoire, officiellement signalés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et survenus entre novembre 2003 et novembre 2006, l'âge médian des cas confirmés était de 18 ans (intervalle : de 3 mois à 75 ans). Environ la moitié des cas (52 %) étaient âgés de < 20 ans et 89 % de < 40 ans. La moitié des cas (50 %) étaient de sexe masculin. Le taux de létalité le plus élevé (76 %) a été observé chez les personnes âgées de 10 à 19 ans; le taux le plus faible (40 %), chez celles de > 50 ans[8].

Bien qu'on ne puisse écarter, dans certains cas, la possibilité d'une transmission interhumaine entre des contacts étroits, aucune donnée ne permet de conclure à ce jour à l'existence d'une transmission interhumaine efficace ni soutenue. Selon les résultats d'analyses génétiques et antigéniques communiqués par l'OMS, le virus A H5N1 (souche asiatique) s'est modifié depuis 1997, année où les premiers cas d'infection humaine ont été déclarés[9,10]. Il ressort d'épreuves de laboratoire que deux virus ayant subi une mutation génétique présentaient une sensibilité modérément réduite à l'oseltamivir; ces virus provenaient de patients traités par l'oseltamivir[11]. Il est

no indication that oseltamivir resistance is widespread. More investigation, both virologic and epidemiologic, is needed to better understand the effects of these mutations on the transmissibility of the virus from birds to human as well as from human to human. However, at this time these changes do not appear to have altered the epidemiology of the disease in humans, and the mutations have not become fixed in the circulating viruses. The virus continues to be a zoonotic virus, not a human-adapted one, and human infections remain rare.

Recommendations for the 2007-2008 influenza vaccine

General considerations

The national goal of influenza immunization programs is to prevent serious illness caused by influenza and its complications, including death. NACI therefore recommends that priority be given to immunization of those persons at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services; however, NACI encourages annual vaccine for all Canadians.

The antigenic characteristics of current and emerging influenza virus strains provide the basis for selecting the strains included in each year's vaccine. **The WHO recommends that the trivalent vaccine for the 2007-2008 season in the northern hemisphere contain an A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1)-like virus; an A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)-like virus; and a B/Malaysia/2506/2004-like virus.** Vaccine producers may use antigenically equivalent strains because of their growth properties. The two main manufacturers of publicly funded vaccines in Canada have confirmed that the vaccines to be marketed for the 2007-2008 influenza season contain these three WHO-recommended antigenic strains.

Annual immunization against influenza must be given in order to provide optimal protection. Continual antigenic drift of the influenza virus means that a new vaccine, updated yearly with the most current circulating strains, is needed to protect against new infections. The recommended time for influenza immunization is the period from October to mid-November. However, decisions regarding the exact timing of vaccination of ambulatory and institutionalized individuals must be made according to local epidemiology, recognition of the need to use patient contact with health care providers as opportune moments for immunization, and programmatic issues. Further advice regarding the timing of influenza vaccination programs may be obtained through consultation with local medical officers of health. Although vaccination prior to the onset of the influenza season is preferred, vaccine can still be administered up until the end of the season. Health care workers (HCWs) should use every opportunity to give vaccine to any individual at risk who has not been immunized during the current season, even after influenza activity has been documented in the community.

nécessaire de procéder à des enquêtes plus poussées, autant virologiques qu'épidémiologiques, pour mieux comprendre les effets de ces mutations sur la transmissibilité du virus de l'oiseau à l'humain et entre humains. Cependant, pour l'heure, les mutations ne semblent pas avoir modifié l'épidémiologie de la maladie chez l'humain et ne sont pas fixées dans les virus en circulation. Le virus est toujours un agent de zoonose, n'étant pas adapté à l'humain, et les infections humaines demeurent rares.

Recommandations pour le vaccin antigrippal de 2007-2008

Considérations générales

Le but national des programmes d'immunisation contre la grippe est de prévenir les infections grippales graves et leurs complications, y compris le décès. Par conséquent, le CCNI recommande que la priorité soit accordée aux personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, à celles qui pourraient leur transmettre la grippe et à celles qui fournissent des services communautaires essentiels. Il encourage néanmoins la vaccination annuelle de tous les Canadiens.

Le choix des souches virales à inclure dans le vaccin élaboré chaque année se fonde sur les caractéristiques antigéniques des souches actuelles et émergentes. **L'OMS recommande que le vaccin trivalent pour la saison 2007-2008 dans l'hémisphère Nord contienne des souches de virus apparentées à A/Solomon Islands/3/2006(H1N1), à A/Wisconsin/67/2005(H3N2) et à B/Malaysia/2506/2004.** Les fabricants de vaccins peuvent préférer utiliser des souches équivalentes sur le plan antigénique, en raison de leurs propriétés de croissance. Les deux principaux fabricants de vaccins payés par l'État au Canada ont confirmé que les vaccins qui seront commercialisés pour la saison grippale 2007-2008 contiennent ces trois souches antigéniques recommandées par l'OMS.

Le vaccin contre la grippe doit être administré chaque année pour offrir une protection optimale. En raison de la dérive antigénique continuelle du virus, il faut modifier chaque année le vaccin en fonction des souches les plus courantes en circulation afin de protéger la population contre de nouvelles infections. Le meilleur moment pour la vaccination est entre octobre et la mi-novembre. Toutefois, les décisions concernant le moment exact de la vaccination des malades sur pied et des personnes vivant en établissement doivent être fondées sur l'épidémiologie locale, sur la nécessité de profiter du contact entre les soignants et les patients pour vacciner ces derniers ainsi que sur les questions ayant trait aux programmes. Pour obtenir d'autres conseils concernant le moment indiqué pour les programmes de vaccination, on peut consulter les médecins hygiénistes locaux. Si l'on juge préférable de se faire vacciner avant le début de la saison grippale, il n'en demeure pas moins que le vaccin peut être administré jusqu'à la fin de la saison. Les travailleurs de la santé doivent profiter de toutes les occasions qui se présentent pour administrer le vaccin aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées pendant la saison en cours, même après l'observation d'une activité grippale dans la collectivité.

Recommended recipients (see Table 1)

Current influenza vaccines approved for use in Canada are immunogenic, safe and associated with minimal side effects (see Adverse Reactions and Contraindications and Precautions). Influenza vaccine may be administered to anyone ≥ 6 months of age without contraindications.

To reduce the morbidity and mortality associated with influenza and the impact of illness in communities, immunization programs should focus on those at high risk of influenza-related complications, those capable of transmitting influenza to individuals at high risk of complications, and those who provide essential community services. These groups remain the priority for influenza vaccination programs. However, significant morbidity and societal costs are also associated with seasonal influenza illness and its complications occurring in people who are not considered at high risk of complications (i.e. healthy people aged 2 to 64 years).

Personnes pour qui le vaccin est recommandé (voir le tableau 1)

Les vaccins contre la grippe dont l'usage est actuellement approuvé au Canada sont immunogènes et sûrs, et n'entraînent que des effets secondaires minimes (voir Effets secondaires et Contre-indications et précautions). Le vaccin contre la grippe peut être administré à toute personne de ≥ 6 mois pour qui il n'existe aucune contre-indication.

Pour que les programmes d'immunisation puissent réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe ainsi que l'impact de la maladie dans les collectivités, ils doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe, celles qui pourraient leur transmettre la grippe et celles qui fournissent des services communautaires essentiels. Ces personnes demeurent la cible prioritaire des programmes de vaccination contre la grippe. Toutefois, la grippe saisonnière et ses complications qui frappent les personnes qui ne sont pas considérées comme à risque de complications (personnes en bonne santé âgées de 2 à 64 ans), entraînent également une morbidité et des coûts sociétaux importants.

Table 1 Recommended recipients of influenza vaccine

People at high risk of influenza-related complications	• Adults and children with selected chronic health conditions if significant enough to require regular medical follow-up or hospital care. These high-risk conditions include the following:
	  • cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis and asthma)
	  • diabetes mellitus and other metabolic diseases
	  • cancer, immunodeficiency, immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy)
	  • renal disease
	  • anemia or hemoglobinopathy
	  • conditions that compromise the management of respiratory secretions and are associated with an increased risk of aspiration
	  • children and adolescents with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid
	• People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.
	• People ≥ 65 years of age.
	• Healthy children aged 6 to 23 months
	• Pregnant women, including those with selected high-risk conditions, and healthy pregnant women

People capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza-related complications.	• Health care and other care providers in facilities and community settings who, through their activities, are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza complications. • Household contacts (adults and children) of people at high risk of influenza complications, whether or not they have been immunized. These persons include household contacts of: infants < 6 months of age (who are at high risk of complications from influenza but for whom there is no available effective vaccine), children aged 6 to 23 months and pregnant women. • Those providing regular child care to children under 24 months of age, whether in or out of the home. • Those who provide services within closed or relatively closed settings to persons at high risk (e.g. crew on ships).
Others	• People who provide essential community services. • People in direct contact with avian-influenza-infected poultry during culling operations. • Healthy persons aged 2-64 years, who should be encouraged to receive the vaccine even if they are not in one of the aforementioned priority groups.

Tableau 1. Personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé	

Personnes à haut risque de complications liées à la grippe	• Adultes et enfants atteints de certaines affections chroniques assez graves pour justifier un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers. Parmi ces affections à haut risque figurent :
	  • les affections cardiaques ou pulmonaires (notamment la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique du pancréas et l'asthme);
	  • le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques;
	  • le cancer, l'immunodéficience, l'immunodépression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement);
	  • une néphropathie;
	  • l'anémie ou une hémoglobinopathie;
	  • les affections qui compromettent l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui sont associées à une augmentation du risque de fausse route;
	  • les affections nécessitant la prise d'acide acétylsalicylique pendant de longues périodes chez les enfants et les adolescents.
	• Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
	• Personnes ≥ 65 ans.
	• Enfants en santé de 6 à 23 mois
	• Femmes enceintes, y compris celles qui présentent certaines affections à haut risque, et femmes enceintes en santé

Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe	• Dispensateurs de soins de santé et d'autres soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe aux sujets à risque élevé de complications. • Contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications grippales, que ces dernières aient été vaccinées ou non. Citons entre autres les contacts familiaux des nourrissons de < 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour qui il n'existe actuellement aucun vaccin efficace), des enfants de 6 à 23 mois et des femmes enceintes. • Personnes qui gardent régulièrement des enfants de moins de 24 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur. • Personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navires).
Autres	• Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels. • Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage. • Il faudrait encourager les personnes en bonne santé de 2 à 64 ans à se faire vacciner, même si elles n'appartiennent pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés.

People at high risk of influenza-related complications

• ***Adults and children with selected chronic health conditions.*** A number of chronic health conditions, if significant enough to require regular medical follow-up or hospital care, are associated with increased risk of influenza-related complications and/or lead to exacerbation of the chronic disease. These conditions include cardiac or pulmonary disorders (including bronchopulmonary dysplasia, cystic fibrosis and asthma); diabetes mellitus and other metabolic diseases; cancer; immunodeficiency and immunosuppression (due to underlying disease and/or therapy); renal disease; anemia or hemoglobinopathy; and conditions that compromise the management of respiratory secretions and are associated with an increased risk of aspiration. This category includes children and adolescents (age 6 months to 18 years) with conditions treated for long periods with acetylsalicylic acid because of the potential increased risk of Reye syndrome associated with influenza.

Personnes à haut risque de complications liées à la grippe

• ***Adultes et enfants atteints de certaines affections chroniques.*** Un certain nombre d'affections chroniques, si elles sont assez graves pour justifier un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers, sont associées à un risque accru de complications liées à la grippe ou pourraient entraîner une exacerbation de la maladie chronique. Parmi ces affections figurent les affections cardiaques ou pulmonaires (notamment la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique du pancréas et l'asthme), le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques, le cancer, l'immunodéficience et l'immunodépression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement), une néphropathie, l'anémie ou une hémoglobinopathie, et toute affection qui compromet l'évacuation des sécrétions respiratoires et qui est associée à une augmentation du risque de fausse route. Se classent dans cette catégorie les enfants et les adolescents (de 6 mois à 18 ans) atteints d'une maladie traitée pendant de longues périodes par de l'acide acétylsalicylique (en raison de la possibilité d'un risque accru de syndrome de Reye à la suite d'une grippe).

- ***People of any age who are residents of nursing homes and other chronic care facilities.*** Such residents often have one or more chronic medical conditions and live in institutional environments that may facilitate spread of the disease.

- ***People ≥ 65 years of age.*** Admissions attributable to influenza in this age group are estimated at 125 to 228 per 100,000 healthy persons[12], and death rates increase with increasing age[13].

- ***Healthy children aged 6-23 months.*** Children in this age group are at increased risk of influenza-associated hospitalization compared with healthy older children and young adults. Hospitalization is most frequent in those under 2 years of age with rates estimated in a variety of North American studies to be from 90 to 1,000 admissions per 100,000 healthy children[14-16]. These rates are similar to or greater than those of persons over 65 years of age. Influenza immunization of children aged 2-5 years is efficacious[17-19]. Few trials have been conducted in children 6 to 23 months of age. NACI recognizes that both the number of studies and participants in the randomized controlled trials of influenza vaccine in children in this age group are limited, that there are unanswered questions, including the unknown efficacy of vaccine in unprimed children who have not had experience with the vaccine or infection, and that there are varying findings regarding the cost-effectiveness of routine immunization programs in this age group[20,21]. NACI strongly encourages further research regarding these issues. However, on the basis of existing data regarding the high incidence of influenza-associated hospitalization in healthy children < 24 months, NACI recommends the inclusion of this age group among high-priority recipients of influenza vaccine.

- ***Pregnant women.*** Pregnant women with any of the selected chronic conditions previously described are at high risk of the complications associated with influenza, and NACI has previously considered them as a priority for immunization[22]. The immunization rates of pregnant women with co-morbidities, however, are uniformly low in all studies, ranging from 0% to 20%[23-28]. The implementation of influenza immunization programs that target all pregnant women, rather than sub-populations of them, may be more efficient to deliver and result in more comprehensive coverage of the pregnant women at highest risk. Healthy pregnant women have higher influenza-associated respiratory hospitalizations and medical visits than their non-pregnant peers, although the incidence of these complications is lower than among pregnant women with co-morbidities. For these reasons, NACI recommends the inclusion of all pregnant women among the recommended recipients for influenza vaccine.

- ***Résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.*** Ces sujets présentent souvent au moins un problème de santé chronique, et leur milieu de vie peut être propice à la propagation de la maladie.

- ***Personnes de ≥ 65 ans.*** Le nombre estimatif d'hospitalisations associées à la grippe dans ce groupe d'âge varie de 125 à 228 pour 100 000 personnes en santé[12], et les taux de mortalité augmentent avec l'âge[13].

- ***Enfants en santé de 6 à 23 mois.*** Les enfants de ce groupe d'âge courent un plus grand risque d'être hospitalisés pour une grippe que les enfants plus âgés et les jeunes adultes bien portants. Selon les estimations de diverses études, les hospitalisations sont très fréquentes chez les enfants de moins de deux ans. Selon diverses études réalisées en Amérique du Nord, les taux dans ce groupe d'âge varient de 90 à 1 000 admissions pour 100 000 enfants en santé[14-16]. Ces taux sont comparables ou supérieurs à ceux qui s'appliquent aux personnes de plus de 65 ans. La vaccination contre la grippe des enfants âgés de 2 à 5 ans est efficace[17-19]. Rares sont les essais qui ont été réalisés auprès des enfants de 6 à 23 mois. Le CCNI reconnaît que le nombre d'études de même que le nombre de participants aux essais comparatifs randomisés portant sur la vaccination contre la grippe chez les enfants de ce groupe d'âge sont peu nombreux, qu'il y a toujours des questions sans réponse, notamment l'efficacité du vaccin chez les enfants non sensibilisés n'ayant jamais été vaccinés ni infectés, et que les conclusions d'études sur la rentabilité des programmes d'immunisation systématique dans ce groupe d'âge varient[20-21]. Le CCNI encourage fortement la réalisation d'autres recherches sur ces sujets. Néanmoins, en raison des données existantes indiquant une incidence élevée des hospitalisations associées à la grippe chez les enfants en santé de < 24 mois, le CCNI recommande l'inclusion de ce groupe d'âge parmi les personnes qui doivent recevoir en priorité le vaccin contre la grippe.

- ***Femmes enceintes.*** Les femmes enceintes atteintes de l'une ou l'autre des affections chroniques décrites plus haut sont à risque élevé de complications grippales. Le CCNI a déjà considéré qu'elles faisaient partie des personnes qui devaient être immunisées en priorité[22]. Les taux d'immunisation des femmes enceintes présentant des maladies concomitantes, toutefois, sont généralement faibles dans toutes les études, fluctuant entre 0 % et 20 %[23-28]. La mise en œuvre de programmes d'immunisation contre la grippe qui viseraient l'ensemble des femmes enceintes, plutôt que des sous-groupes de femmes enceintes, pourrait être plus efficace et permettre une couverture vaccinale plus complète des femmes enceintes le plus à risque. Les taux d'hospitalisation et de consultations médicales pour des problèmes respiratoires associés à la grippe sont plus élevés chez les femmes enceintes en santé que chez les femmes des mêmes groupes d'âge qui ne sont pas enceintes, même si l'incidence de ces complications est plus faible que chez les femmes enceintes présentant des maladies concomitantes. C'est pourquoi le CCNI recommande l'inclusion de toutes les femmes enceintes parmi les personnes qui doivent recevoir le vaccin contre la grippe.

Excess morbidity and mortality associated with pneumonia and influenza were observed in pregnant women during the 1918 and 1957 influenza pandemics[29,30]. Pneumonia is the most frequent cause of non-obstetric infection in pregnancy, occurring in 0.11% to 2.3 % of women in hospital-based studies[29]. The extent to which healthy pregnant women, as opposed to those with co-morbidities, are at risk of complicated influenza infection varies in different studies[24-26,28,31-33]. In many studies the two populations are considered together. Further, the estimation of the size of the adverse effect associated with influenza, as opposed to another infectious etiology, is not always clear since ILI illness rather than laboratory-confirmed infection may be used as an outcome.

Immunization of all pregnant women has been recommended since 2004 in the United States[34]. A population-based assessment of maternal and perinatal morbidity in a Tennessee Medicaid population showed a respiratory hospitalization rate of 200 per 100,000 pregnant and perinatal women without risk factors for influenza-associated complications and 100 to 6,000 per 100,000 in women with asthma, diabetes or other high-risk conditions, but no adverse effects on perinatal outcomes[32]. A review of a large, US managed-care organization identified ILI in 8.3% of pregnant and postpartum women; 5.4% of these were severe enough to require an emergency department visit or hospitalization[26]. In both studies risk increased in later pregnancy.

In another large, managed-care setting in which > 49,000 live births were followed, 4.7% of women had at least one outpatient visit for ILI. There were nine admissions for pneumonia during five influenza seasons (18.2 cases/100,000 population)[25]. A recent population-based record linkage study in Nova Scotia for the period 1990-2002 showed that in women with co-morbidities 44.9 respiratory-related hospitalizations during influenza season occurred per 10,000 women-months[28]. Compared with themselves in a non-pregnancy year, this represents a relative risk for hospitalization of 8.5 (95% confidence interval [CI] 5.1-13.9). Healthy third trimester women had 20 admissions in 13 years for which a respiratory-related condition was the most responsible diagnosis, representing an admission rate of 1.94/10,000 women-months (adjusted relative risk = 2.4, CI 1.2-4.9) when compared with themselves in a non-influenza season. Healthy third trimester women had an overall respiratory-related admission rate of 7.36/10,000 women-months during influenza season, compared with 3.06/10,000 in a non-influenza season. In an analysis of hospitalizations attributable to influenza in Canada from 1994 to 2000 in women with and without co-morbidities[33], 60% of respiratory-related admissions in healthy pregnant women during the 4 weeks of peak influenza activity could be attributed to influenza. Overall, 1 in 1,000 healthy pregnant women were hospitalized for influenza-attributed illness yearly. While a relatively infrequent occurrence, this

Une surmorbidité et une surmortalité associées à la pneumonie et à la grippe ont été observées chez les femmes enceintes au cours des pandémies de 1918 et de 1957[29-30]. Selon des études réalisées en milieu hospitalier, la pneumonie, cause la plus fréquente d'infection non obstétricale chez les femmes enceintes, toucherait de 0,11 à 2,3 % des femmes[29]. Les risques d'infection grippale compliquée chez les femmes enceintes en santé par rapport aux femmes enceintes qui présentent des maladies concomitantes varient d'une étude à l'autre[24-26, 28, 31-33]. Les deux populations sont mises en parallèle dans de nombreuses études. De plus, il n'est pas toujours évident d'estimer l'ampleur des effets indésirables associés à la grippe par opposition à celle des autres maladies d'origine infectieuse puisqu'il arrive qu'on retienne comme issue le syndrome grippal plutôt que l'infection confirmée en laboratoire.

Depuis 2004, il est recommandé d'immuniser toutes les femmes enceintes aux États-Unis[34]. Une évaluation de la morbidité maternelle et périnatale dans une population du Tennessee inscrite à Medicaid a révélé un taux d'hospitalisation pour des problèmes respiratoires de 200 pour 100 000 femmes enceintes ou en période périnatale ne présentant aucun facteur de risque de complications liées à la grippe, et de 100 à 6 000 pour 100 000 chez les femmes atteintes d'asthme, de diabète ou d'une autre maladie associée à un risque élevé; cependant, aucun effet secondaire n'a été observé sur l'issue périnatale[32]. L'examen d'un vaste organisme américain de gestion des soins a révélé que 8,3 % des femmes enceintes et des femmes qui venaient d'accoucher présentaient un syndrome grippal; chez 5,4 % des cas, les symptômes étaient assez graves pour nécessiter une consultation aux urgences ou une hospitalisation[26]. Dans les deux études, le risque augmentait lorsque la grossesse était avancée.

Dans un autre vaste établissement de gestion des soins où on a suivi plus de 49 000 naissances vivantes, 4,7 % des femmes se sont rendues au moins une fois dans un service de consultations externes en raison d'un syndrome grippal. Neuf hospitalisations consécutives à une pneumonie ont été enregistrées durant cinq saisons grippales (18,2 cas pour 100 000 habitants)[25]. Une étude en population générale, menée récemment en Nouvelle-Écosse et reposant sur le couplage des dossiers de 1990 à 2002, a révélé que chez les femmes présentant une maladie concomitante, 44,9 hospitalisations pour 10 000 femmes-mois durant la saison grippale étaient liées à des problèmes respiratoires[28]. D'après les comparaisons effectuées avec ces mêmes femmes durant une année où elles n'étaient pas enceintes, le risque relatif d'hospitalisation se chiffre à 8,5 (intervalle de confiance [IC] à 95 % 5,1-13,9). Chez les femmes en santé au troisième trimestre de grossesse, on a recensé au cours de 13 années 20 admissions de femmes dont le diagnostic principal était une affection respiratoire, ce qui représente un taux d'admission de 1,94/10 000 femmes-mois (risque relatif ajusté = 2,4, IC 1,2-4,9) comparativement à ces mêmes femmes en dehors de la saison grippale. Toujours chez les femmes en santé dans leur troisième trimestre de grossesse, le taux global d'admission en raison de problèmes respiratoires atteignait 7,36/10 000 femmes-mois durant la saison grippale, comparativement à 3,06/10 000 en dehors de la saison grippale. D'après une analyse des hospitalisations attribuables à la grippe au Canada de 1994 à 2000 chez les femmes présentant ou non des maladies concomitantes[33], 60 % des admissions liées à des problèmes respiratoires

represents an 18 fold increased risk of influenza-attributed hospitalization compared with healthy non-pregnant women.

There are no randomized controlled trials to assess the efficacy of influenza vaccine in pregnancy. A retrospective review of vaccinated and non-vaccinated pregnant women in a large managed-care organization showed no difference in the occurrence of ILI or hospitalizations with principal diagnoses of influenza or pneumonia, but it was underpowered to do so since only 7% of women had been immunized[25]. Maternal immunization was not associated with reduced infant visits for ILI in an analysis of the Vaccine Safety Datalink database[27].

Influenza vaccine is considered safe for pregnant women at all stages of pregnancy[35, 36, 37, 38] and for breastfeeding women. Immunization of pregnant women has the advantage of potentially protecting the fetus through transplacental antibody passage[39, 40] or through breast milk.

• People capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza-related complications

People who are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk should receive annual vaccination, regardless of whether the high-risk person(s) has been immunized. Immunization of care providers decreases death, morbidity and health service use among residents, staff illness and absenteeism[41-46]. Immunization of care providers and residents is associated with decreased risk of ILI outbreaks[47]. Individuals who are capable of transmitting influenza to those at high risk of complications include the following:

- ***Health care and other care providers in facilities and community settings who, through their activities, are potentially capable of transmitting influenza to those at high risk of influenza complications.*** This group includes regular visitors, emergency response workers, those who have contact with residents of continuing care facilities or residences, and those who provide home care for persons in high-risk groups.

- ***Household contacts (adults and children) of people at high risk of influenza complications, whether or not they have been immunized.*** This group includes household contacts of: infants < 6 months of age (who are at high risk of complications from influenza but for whom there is no available effective vaccine), children aged 6-23 months and pregnant women.

chez les femmes enceintes en santé au cours des quatre semaines où l'activité grippale a culminé pouvaient être imputées à la grippe. Dans l'ensemble, une femme enceinte en santé pour 1 000 a été hospitalisée au cours d'une année en raison d'une maladie attribuée à la grippe. Ce chiffre indique que le risque d'hospitalisation attribué à la grippe est un phénomène relativement peu fréquent, mais il est 18 fois plus élevé que chez les femmes en santé qui ne sont pas enceintes.

Aucun essai comparatif randomisé n'a été mené pour évaluer l'efficacité du vaccin antigrippal durant la grossesse. Une étude rétrospective des femmes enceintes vaccinées et non vaccinées dans un vaste organisme de gestion des soins n'a révélé aucune différence dans l'incidence du syndrome grippal ni dans les hospitalisations associées à un diagnostic principal de grippe ou de pneumonie; cependant, la puissance statistique de l'étude était insuffisante, étant donné que 7 % des femmes seulement avaient été vaccinées[25]. L'immunisation de la mère n'a pas été associée à une diminution du nombre de consultations pédiatriques pour un syndrome grippal, d'après une analyse de la base de données du projet Vaccine Safety Datalink[27].

On considère que le vaccin antigrippal est sûr pour les femmes enceintes à tous les stades de la grossesse[35, 36, 37, 38] ainsi que pour les femmes qui allaitent. L'immunisation des femmes enceintes offre l'avantage potentiel de protéger le fœtus grâce au passage des anticorps à travers le placenta[39, 40] ou dans le lait maternel.

• Personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications liées à la grippe

Les personnes qui pourraient transmettre la grippe à des sujets à risque élevé devraient être vaccinées tous les ans, que ces sujets à risque aient été vaccinés ou non. L'immunisation des dispensateurs de soins est associée à une baisse de la mortalité, de la morbidité et de l'utilisation de services de santé chez les clients, et de la morbidité et l'absentéisme chez les membres du personnel[41-46]. L'immunisation des dispensateurs et des clients est liée à une diminution du risque d'éclosions de syndromes grippaux[47]. Au nombre des personnes capables de transmettre la grippe à des sujets à risque élevé de complications figurent :

- ***Les dispensateurs de soins de santé et d'autres soins dans des établissements et en milieux communautaires qui, par leurs activités, pourraient transmettre la grippe aux sujets à risque élevé de complications.*** Ce sousgroupe comprend les visiteurs réguliers, le personnel d'urgence, les personnes qui ont des contacts avec des résidents d'établissements ou de résidences de soins de longue durée et les personnes qui dispensent des soins à domicile aux sujets appartenant aux groupes à risque élevé;

- ***Les contacts familiaux (adultes et enfants) de personnes à risque élevé de complications grippales, que ces dernières aient été vaccinées ou non.*** Citons entre autres les contacts familiaux des nourrissons de < 6 mois (qui sont à risque élevé de complications grippales, mais pour qui il n'existe actuellement aucun vaccin efficace), des enfants de 6 à 23 mois et des femmes enceintes;

- Those providing regular child care to children < 24 months of age whether in or out of the home.

- Those who provide services within closed or relatively closed settings to persons at high risk (e.g. crew on ships).

Others

- ***People who provide essential community services.*** Vaccination for these individuals should be encouraged in order to minimize the disruption of routine activities during annual epidemics. Employers and their employees should consider yearly influenza immunization for healthy working adults, as this has been shown to decrease work absenteeism due to respiratory and other illnesses.

- ***People in direct contact with avian-influenza-infected poultry during culling operations.*** These individuals may be at increased risk of avian influenza infection because of exposure during the culling operation[48,49]. Influenza immunization on a yearly basis for these workers is increasingly being recommended in some countries[50], with the theoretical rationale that it may prevent the infection of these individuals with human influenza strains and thus reduce the potential for human-avian reassortment of genes should such workers become coinfected with avian influenza[51]. Direct involvement may be defined as sufficient contact with infected poultry to allow transmission of avian virus to the exposed person. The relevant individuals include those performing the cull, as well as others who may be directly exposed to the avian virus, such as supervising veterinarians and inspectors. Those who are immunized with influenza vaccine just before exposure to avian influenza will not produce protective antibodies against the human vaccine strains for approximately 10 to 14 days. Antiviral prophylaxis should be used during that interval in order to prevent infection with either avian or human influenza during the culling operation. For further information on human health issues related to domestic avian influenza outbreaks see the PHAC guidance at http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index.html (see also the section entitled Prophylactic use of Antivirals).

Further comments regarding influenza immunization

- ***Immunization of healthy persons aged 2-64 years.*** Individuals in this age group should be encouraged to receive the vaccine, even if they are not in one of the aforementioned priority groups. Systematic reviews of randomized controlled trials in healthy children and adults show that inactivated influenza vaccine is up to 70% effective in preventing laboratory-confirmed influenza infection[17-19,52].

- les personnes qui gardent régulièrement des enfants de < 24 mois, que ce soit à la maison ou à l'extérieur;

- les personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu fermé ou relativement fermé (p. ex. équipage de navires).

Autres

- ***Personnes qui fournissent des services communautaires essentiels.*** On devrait encourager la vaccination de ces personnes afin que leurs activités habituelles soient le moins perturbées possible durant les épidémies annuelles. Les employeurs et leurs employés en bonne santé devraient envisager la vaccination annuelle, car il a été établi qu'elle contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres maladies.

- ***Personnes en contact direct avec de la volaille infectée par le virus de la grippe aviaire durant les activités d'abattage.*** Celles-ci peuvent courir un plus grand risque de grippe aviaire à cause de leur exposition durant les activités d'abattage[48,49]. Dans certains pays, on recommande de plus en plus la vaccination annuelle contre la grippe de ces travailleurs[50] en invoquant le fait qu'elle pourrait prévenir l'infection de ces personnes par des souches du virus de la grippe humaine, réduisant ainsi le risque de réassortiment des gènes des virus humain et aviaire advenant une co-infection par le virus de la grippe aviaire[51]. On peut définir le contact direct comme un contact suffisant avec la volaille infectée pour que le virus aviaire puisse se transmettre à la personne exposée. Sont en contact direct les personnes qui effectuent l'abattage de même que d'autres qui peuvent être exposés directement au virus aviaire, comme les vétérinaires qui supervisent l'opération et les inspecteurs. Les anticorps protecteurs contre les souches du virus humain contenues dans le vaccin n'apparaissent pas avant 10 à 14 jours; les personnes vaccinées juste avant leur exposition à la grippe aviaire n'auront donc pas encore produit d'anticorps. Une prophylaxie antivirale pendant cet intervalle devrait être utilisée pour prévenir l'infection par les virus de la grippe aviaire ou humaine durant l'abattage. Pour de plus amples renseignements concernant les problèmes de santé humaine liés aux éclosions nationales de grippe aviaire, consulter le document d'information de l'ASPC à l'adresse suivante : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/daio-enia/index_f.html (voir également la section intitulée *Utilisation des antiviraux à des fins prophylactiques*).

Autres commentaires concernant l'immunisation contre la grippe

- ***Immunisation des personnes en santé de 2 à 64 ans.*** *Il faudrait encourager toute personne dans ce groupe d'âge à se faire vacciner, même si elle n'appartient pas à l'un des groupes prioritaires susmentionnés.* D'après des analyses systématiques des essais comparatifs randomisés portant sur le vaccin inactivé contre la grippe chez des enfants et des adultes en santé, le vaccin peut prévenir jusqu'à 70 % des infections grippales confirmées en laboratoire[17-19, 52].

In the United States, the American Academy of Family Physicians and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommend that the age of universal influenza vaccination of adults be ≥ 50 years. The primary rationale is that many persons aged 50 to 64 years have high-risk conditions such as diabetes mellitus or heart disease, yet the influenza immunization rate among US adults with high-risk chronic medical conditions in this age group is low. The low immunization rate is a result of individuals being unaware that they have a high-risk condition, lack of health care access, or failure of HCWs to deliver immunization. Age-based influenza guidelines may be more successful in reaching individuals with medical conditions that put them at higher risk of influenza complications as compared with previous guidelines based on recognition of the specific high-risk conditions, and they have been found to be cost-effective in one analysis[53].

Children 24 to 59 months of age have been recommended for annual immunization by the ACIP since 2006[34], on the basis of their increased risk of influenza-related clinic and emergency department visits[54]. In the 2004-2005 influenza season in Canada, 374 influenza-related admissions occurred in 12 pediatric hospitals[2]; 27% of these were of children 2-5 years of age. The mean duration of hospital stay in these children was 4.2 days, and 27% were admitted to an intensive care unit[55]. Age-specific average annual rates of pediatric respiratory admissions attributable to influenza in Canada are approximately 150/100,000 at 2 years of age and decrease thereafter, reaching rates similar to those among older children and adults by age 5[14].

Observational studies and mathematical modelling of influenza transmission in communities suggest that vaccinating schoolchildren would reduce morbidity and mortality associated with influenza deaths in the rest of the population[56-61]. In an open-labelled, non-randomized study of two US communities, vaccination of 20% to 25% of children 1.5-18 years of age with a live attenuated influenza vaccine was associated with indirect protection against medically attended respiratory illness in adults > 35 years of age[62]. School-based influenza immunization with a live attenuated vaccine decreased influenza-like symptoms and outcomes in households where children had been vaccinated[63]. The universal influenza immunization in the province of Ontario since 2000 has been associated with increased vaccine uptake in high-risk populations[64] and with a decrease in emergency room utilization (Jeff Kwong, Ontario Institute of Clinical and Evaluative Science, University of Toronto: personal communication, 2006).

The ACIP is considering a proposal to expand annual influenza immunization to include all school-age children up to 18 years of age in the United States and potentially implement this program in 2008-2009 (http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-feb07/05-influenza-1-allos_fiore.pdf).

Aux États-Unis, l'American Academy of Family Physicians et l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommandent que la vaccination antigrippale universelle des adultes se fasse à partir de l'âge de ≥ 50 ans. La principale justification tient à ce que de nombreuses personnes de 50 à 64 ans souffrent d'affections à haut risque, comme le diabète sucré ou une cardiopathie. Or, le taux d'immunisation antigrippale est faible chez les adultes de ce groupe d'âge, atteints d'affections chroniques à haut risque, et ce, parce que ces personnes ne savent pas qu'elles sont atteintes d'une affection à risque élevé, qu'elles n'ont pas accès aux soins de santé ou que les travailleurs de la santé ne les immunisent pas. Il serait peut-être plus facile de joindre les personnes davantage exposées aux complications de la grippe à cause de leur état de santé en recourant à des lignes directrices fondées sur l'âge plutôt qu'à des lignes directrices axées sur la reconnaissance de certaines affections à haut risque, comme celles qui existent actuellement. D'après une étude, une telle approche serait rentable[53].

Depuis 2006, l'ACIP recommande que les enfants âgés de 24 à 59 mois soient immunisés annuellement[34] parce que le risque de consultations liées à la grippe aux urgences et à un centre de consultations externes est plus élevé dans ce groupe d'âge[54]. Au Canada, pendant la saison grippale 2004-2005, on a enregistré 374 admissions associées à la grippe dans 12 hôpitaux pédiatriques[2]; 27 % concernaient des enfants âgés de 2 à 5 ans. La durée moyenne du séjour à l'hôpital de ces enfants était de 4,2 jours; 27 % ont été admis dans une unité de soins intensifs[55]. Les taux annuels moyens par âge des admissions d'enfants pour des problèmes respiratoires imputables à la grippe au Canada sont d'environ 150 pour 100 000 à deux ans; par la suite, ils vont en diminuant de sorte qu'à l'âge de 5 ans, les taux se comparent à ceux observés chez les enfants plus âgés et chez les adultes[14].

Des études d'observation et une modélisation mathématique de la transmission de la grippe dans les collectivités laissent croire qu'en vaccinant les enfants d'âge scolaire, on pourrait réduire la morbidité et la mortalité associées à la grippe dans le reste de la population[56-61]. Dans le cadre d'un essai ouvert non randomisé portant sur deux collectivités américaines, l'administration d'un vaccin vivant atténué à une proportion de 20 % à 25 % des enfants de 1,5 an à 18 ans a été associée à une protection indirecte contre les maladies respiratoires nécessitant des soins médicaux chez les adultes de > 35 ans[62]. L'immunisation antigrippale en milieu scolaire à l'aide d'un vaccin vivant atténué a entraîné une diminution des symptômes grippaux et de leurs conséquences dans les ménages où les enfants avaient été vaccinés[63]. L'immunisation universelle contre la grippe en Ontario, en place depuis 2000, a été associée à une augmentation de la proportion de sujets vaccinés dans les populations à haut risque[64] et à une diminution de l'utilisation des salles d'urgence (Jeff Kwong, Ontario Institute of Clinical and Evaluative Science, Université de Toronto, communication personnelle, 2006).

L'ACIP envisage d'étendre l'immunisation antigrippale annuelle à tous les enfants d'âge scolaire de 18 ans et moins aux États-Unis et peut-être de mettre en œuvre ce projet en 2008-2009 (http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/mtg-slides-feb07/05-influenza-1-allos_fiore.pdf).

• ***Travellers.*** People with selected chronic medical conditions or other factors that would make them recommended recipients of influenza vaccine should be immunized as previously discussed (Table 1). Healthy persons should be encouraged to receive vaccine. Vaccines prepared specifically against strains that are predicted to circulate in the southern hemisphere are not currently available in Canada. For further information on advising travellers about influenza prevention, the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel statement should be consulted[65].

NACI suggests that programmatic decisions in Canada regarding how to access and immunize populations listed under Recommended Recipients are best made by authorities responsible for the planning and implementation of such programs.

Immunogenicity and efficacy

Intramuscular administration of inactivated influenza vaccine results in the production of circulating IgG antibodies to the viral hemagglutinin and neuraminidase, as well as a cytotoxic T lymphocyte response. Both humoral and cell-mediated responses are thought to play a role in immunity to influenza. The production and persistence of antibodies after vaccination depend on several factors, including the age of the recipient, prior and subsequent exposure to antigens and the presence of immunodeficiency states. Humoral antibody levels, which correlate with vaccine protection, are generally achieved 2 weeks after immunization. Because influenza viruses change over time, immunity conferred in one season will not reliably prevent infection by an antigenically drifted strain (heterotypic immunity). For this reason the antigenic constituents of each year's vaccine change, and annual immunization is required.

Repeated annual administration of influenza vaccine has not been demonstrated to impair the immune response of the recipient to influenza virus. Multiple studies show that influenza vaccine is efficacious, with higher efficacy demonstrated against laboratory-confirmed influenza than clinically defined outcomes without laboratory confirmation[66]. With a good match, influenza vaccination has been shown to prevent influenza illness in approximately 70% to 90% of healthy children and adults[17-19, 52], whereas a vaccine efficacy of up to 70% has been demonstrated when there are significant antigenic differences between circulating and vaccine viral strains but can be considerably lower[67, 68]. Systematic reviews have also demonstrated that influenza vaccine decreases the incidence of pneumonia, hospital admission and death in the elderly[69] and reduces exacerbations in persons with chronic obstructive pulmonary disease[70]. In observational studies immunization reduces physician visits, hospitalization and death in high-risk persons < 65 years of age[71], reduces hospitalizations for cardiac disease and stroke in the elderly[72], and reduces hospitalization and deaths in persons with diabetes mellitus[73].

• ***Voyageurs.*** Les personnes atteintes de certaines affections chroniques ou présentant d'autres facteurs qui en feraient des personnes pour qui le vaccin antigrippal est recommandé devraient être immunisées, comme il en a été question plus haut (tableau 1). Les personnes en bonne santé devraient être encouragées à se faire vacciner. Les vaccins préparés expressément contre les souches dont on prévoit qu'elles circuleront dans l'hémisphère Sud ne sont pas encore disponibles au Canada. Pour de plus amples renseignements sur les conseils aux voyageurs concernant la prévention de la grippe, il convient de consulter la déclaration du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages[65].

Le CCNI est d'avis que pour ce qui est des programmes canadiens, les décisions concernant les moyens de joindre et de vacciner les « Personnes pour qui le vaccin est recommandé » devraient être prises par les autorités responsables de la planification et de la mise en œuvre de ces programmes.

Immunogénicité et efficacité

L'administration intramusculaire du vaccin inactivé contre la grippe entraîne la production d'anticorps de type IgG circulants dirigés contre l'hémagglutinine virale et la neuraminidase ainsi qu'une réponse des lymphocytes T cytotoxiques. On croit que les réponses humorale et à médiation cellulaire jouent toutes deux un rôle dans l'immunité contre la grippe. La production des anticorps et leur persistance après la vaccination dépend de plusieurs facteurs, notamment l'âge de la personne vaccinée, son exposition antérieure et postérieure aux antigènes et la présence éventuelle d'une immunodéficience. Les taux d'anticorps, qui sont corrélés à la protection vaccinale, atteignent généralement leur sommet 2 semaines après la vaccination. Comme les virus changent au fil du temps, on ne peut s'attendre à ce que l'immunité conférée au cours d'une saison empêche l'infection par une souche induite par une dérive antigénique (immunité hétérotypique). C'est pourquoi les constituants antigéniques des vaccins changent d'une année à l'autre. D'où aussi l'importance d'une immunisation annuelle.

Rien n'indique que l'administration annuelle répétée du vaccin antigrippal nuise à la réponse immunitaire contre le virus de la grippe. De nombreuses études montrent que le vaccin antigrippal est efficace, davantage contre la grippe confirmée en laboratoire que contre les cas conformes à une définition clinique, mais non confirmés en laboratoire[66]. Lorsque la concordance est bonne, le vaccin antigrippal peut prévenir la grippe chez environ 70 % à 90 % des enfants et des adultes en bonne santé[17-19, 52]; lorsque des différences importantes existent entre les souches en circulation et les souches contenues dans le vaccin, l'efficacité du vaccin peut s'élever à 70 % mais peut être beaucoup plus faible[67, 68]. Il ressort également d'études systématiques que le vaccin antigrippal entraîne une baisse de l'incidence de la pneumonie, des hospitalisations et de la mortalité chez les personnes âgées[69] et qu'elle atténue les exacerbations de la maladie chez les sujets atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique[70]. Selon des études d'observation, l'immunisation est associée à une diminution des consultations médicales, des hospitalisations et de la mortalité chez les personnes à haut risque de < 65 ans[71], des hospitalisations consécutives aux cardiopathies et aux accidents vasculaires cérébraux chez les personnes âgées[72] et des hospitalisations et de la mortalité chez les personnes atteintes de diabète sucré[73].

The first time children < 9 years of age receive influenza immunization a two-dose schedule is required (Table 2). In a review of an administrative dataset of over 5,000 healthy children 6-21 months, two doses of influenza vaccine were 69% and 87% effective in preventing office visits in the 2003-2004 season for ILI, and pneumonia and influenza, respectively. One dose of trivalent inactivated vaccine (TIV) conferred no protection against these outcomes[74]. In a multivariate analysis of medically attended ILI in the 2003-2004 season, children aged 6 months to 8 years given two TIV doses (either spring-fall or fall-fall) had an estimated vaccine effectiveness of 51% against pneumonia and influenza, and 23% against ILI, compared with 23% and 7% against these outcomes, respectively, in children who had had only one dose of vaccine in the fall[75]. In a non-randomized trial comparing the immunogenicity of one TIV dose in year 1 followed by a single dose in the second year of immunization with a two-dose schedule in the first year of immunization, only 27% of healthy children 6-24 months old who had received a single dose in the previous season had a protective antibody response to influenza B virus antigen, as compared with 86% in the two-dose group[76]. The TIV B antigen had changed between the two seasons observed. It is of note that immunogenicity was not significantly different for H3N2 antigen (changed in year 2) or the H1N1 antigen (unchanged). On the basis of these findings, the recommendations for the number of doses of influenza vaccine for children < 9 years of age have been changed. Two doses should be given in the second year of influenza immunization if the child received only one dose of vaccine during the first year of immunization.

A two-dose schedule in year 2 may not be necessary for children who received only one dose in year 1 if the vaccine antigens do not change. For example, a randomized controlled trial of one or no spring doses in healthy children 6-23 months old followed by a two-dose fall schedule with an unchanged vaccine elicited similar antibody responses[77].

Vaccine efficacy may be lower in certain populations (e.g. the immunocompromised, the elderly) than in healthy adults. However, the possibility of lower efficacy should not prevent immunization in those at high risk of influenza-associated morbidity, since protection is still likely to occur. Influenza vaccination can induce protective antibody levels in a substantial proportion of immunosuppressed adults and children, including transplant recipients, those with proliferative diseases of the hematopoietic and lymphatic systems, and HIV-infected patients. Two studies show that administration of a second dose of influenza vaccine in elderly individuals or other individuals who may have an altered immune response does not boost immunity[78,79].

Les enfants de < 9 ans n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe doivent recevoir deux doses du vaccin antigrippal (tableau 2). Selon un examen d'un ensemble de données administratives portant sur 5 000 enfants en santé de 6 à 21 mois, deux doses de vaccin ont permis dans 69 % et dans 87 % des cas d'éviter des consultations médicales liées au syndrome grippal, et à la pneumonie et à la grippe, respectivement, au cours de la saison 2003-2004. Une dose du vaccin antigrippal trivalent (VAT) n'a conféré aucune protection contre ces issues[74]. D'après une analyse multivariée des cas de syndromes grippaux suivis par un médecin au cours de la saison 2003-2004, les taux estimatifs d'efficacité vaccinale chez des enfants âgés de 6 mois à 8 ans, ayant reçu deux doses de VAT (soit au printemps et en automne ou deux fois en automne), étaient de 51 % dans le cas de la pneumonie et de la grippe et de 23 % dans le cas des syndromes grippaux alors qu'ils étaient de 23 % et de 5 % respectivement chez les enfants n'ayant reçu qu'une dose du vaccin au cours de l'automne[75]. Selon un essai non randomisé dans lequel l'immunogénicité d'une dose de VAT administrée au cours de la première année, suivie d'une dose unique administrée au cours de la seconde année de l'immunisation, a été comparée à celle d'un calendrier comprenant l'administration de deux doses au cours de la première année de l'immunisation, seuls 27 % des enfants en santé de 6 à 24 mois ayant reçu une seule dose au cours de la saison précédente avaient acquis un taux protecteur d'anticorps contre l'antigène du virus grippal B, contre 86 % dans le groupe ayant reçu deux doses[76]. L'antigène B du VAT avait changé entre les deux saisons observées. Il importe de souligner que l'immunogénicité n'était pas très différente pour l'antigène H3N2 (qui avait changé au cours de la seconde année) et pour l'antigène H1N1 (qui n'avait pas changé). À la lumière de ces constats, les recommandations concernant le nombre de doses de vaccin antigrippal à offrir aux enfants de < 9 ans ont été modifiées. Il faudrait administrer deux doses au cours de la seconde année de l'immunisation antigrippale si l'enfant n'a reçu qu'une dose du vaccin durant la première année.

Il pourrait être inutile d'administrer deux doses au cours de la seconde année aux enfants n'ayant reçu qu'une dose au cours de la première année si les antigènes du vaccin n'ont pas changé. Ainsi, un essai comparatif randomisé a montré qu'une dose (ou l'absence de dose) offerte aux enfants en santé de 6 à 23 mois, suivie d'un calendrier à deux doses d'un vaccin inchangé, administrées au cours de l'automne, a entraîné une réponse anticorps analogue[77].

Le vaccin peut être moins efficace dans certaines populations (p. ex. personnes immunodéprimées, personnes âgées) que chez les adultes bien portants. Toutefois, cette efficacité moindre ne devrait pas empêcher la vaccination des personnes à risque élevé de morbidité associée à la grippe, puisqu'il est possible qu'elles soient tout de même protégées. La vaccination contre la grippe peut induire la production d'anticorps à un taux protecteur chez une bonne partie des adultes et des enfants immunodéprimés, notamment chez les greffés, les personnes atteintes de maladies prolifératives des systèmes hématopoïétique ou lymphatique et les personnes infectées par le VIH. Si l'on se fie à deux études, l'administration d'une deuxième dose du vaccin antigrippal chez les personnes âgées ou d'autres personnes dont la réponse immunitaire pourrait être faible n'a pas pour effet de stimuler l'immunité[78,79].

Administration of Influenza Vaccine

Dosage schedule

The recommended dosage schedule and type of influenza vaccine are presented in Table 2. Influenza vaccines available in Canada are available as split-virus or inactivated subunit preparations. Two products (Vaxigrip®, Fluviral S/F®) are split-virus vaccines that are treated with an organic solvent to remove surface glycoproteins, producing a split virus resulting in reduced vaccine reactogenicity. Influvac™ is a surface antigen, trivalent, inactivated subunit vaccine, which is currently approved for use among persons ≥18 years of age. Each 0.5 mL dose of vaccine contains 15 µg of hemagglutinin of each antigen. Children under 9 years of age require two doses of influenza vaccine given 4 weeks apart if they have received one or no doses in the previous influenza season.

Administration du vaccin antigrippal

Posologie

La posologie et le type de vaccin contre la grippe recommandés sont présentés au tableau 2. Les vaccins antigrippaux offerts au Canada sont des vaccins à virion fragmenté ou sous-unitaires inactivés. Deux produits, (Vaxigrip[MD], Fluviral S/F[MD]) sont des vaccins à virion fragmenté qui ont été traités avec un solvant organique afin d'éliminer les glycoprotéines de surface et de réduire ainsi la réactogénicité du vaccin. Influvac[MC] est un vaccin sous-unitaire trivalent inactivé contenant des antigènes de surface du virus de la grippe, qui est actuellement autorisé pour utilisation chez les personnes de ≥ 18 ans. Chaque dose de 0,5 mL du vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine de chaque antigène. Les enfants de < 9 ans doivent recevoir deux doses du vaccin antigrippal, administrées à 4 semaines d'intervalle, s'ils ont reçu une dose du vaccin (ou n'en ont reçu aucune) pendant une saison grippale antérieure.

Immunization with currently available influenza vaccines is not recommended for infants < 6 months of age.

Table 2 Recommended influenza vaccine dosage, by age, for the 2007-2008 season

Age	Vaccine type	Dose (mL)	No. of doses
6-35 months	split-virus	0.25	1 or 2*
3-8 years	split-virus	0.5	1 or 2*
≥ 9 years	split-virus	0.5	1
≥ 18 years	subunit, or split virus	0.5	1

L'administration des vaccins antigrippaux actuellement disponibles n'est pas recommandée chez les nourrissons de < 6 mois.

Tableau 2 Posologie recommandée pour le vaccin contre la grippe, selon l'âge, pour la saison 2007-2008

Âge	Type de vaccin	Dose (mL)	Nbre de doses
6-35 mois	virion fragmenté	0,25	1 ou 2*
3-8 ans	virion fragmenté	0,5	1 ou 2*
≥ 9 ans	virion fragmenté	0,5	1
≥ 18 ans	sous-unitaire, ou virion fragmenté	0,5	1

*Children under 9 years old require two doses of influenza vaccine given 4 weeks apart if they have received one or no doses in the previous influenza season and have never received two doses within a single season.

Influenza vaccine should be administered intramuscularly. The deltoid muscle is the recommended site in adults and children ≥ 12 months of age. The anterolateral thigh is the recommended site in infants < 12 months of age.

*Les enfants de < 9 ans doivent recevoir deux doses du vaccin antigrippal, administrées à 4 semaines d'intervalle, s'ils ont reçu une dose du vaccin (ou n'en ont reçu aucune) pendant une saison grippale antérieure et s'ils n'ont jamais reçu deux doses au cours d'une même saison.

L'administration intramusculaire est privilégiée. On recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde chez les adultes et les enfants de ≥ 12 mois et dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons de < 12 mois.

Adverse Reactions

Influenza vaccination cannot cause influenza because the vaccine does not contain live virus. Soreness at the injection site lasting up to 2 days is common in adults but rarely interferes with normal activities. Prophylactic acetaminophen may decrease the frequency of pain at the injection site[80]. Healthy adults receiving the TIV show no increase in the frequency of fever or other systemic symptoms compared with those receiving placebo.

Split-virus influenza vaccines are safe and well tolerated in healthy children. Mild local reactions, primarily soreness at the vaccination site, occur in 7% or less of healthy children who are < 3 years of age. Post-vaccination fever may be observed in 12% or less of immunized children aged 1-5 years.

Several influenza vaccines that are currently marketed in Canada contain minute quantities of thimerosal, which is used as a preservative[81]. One thimerosal-free vaccine (Influvac™, Solvay Pharma), approved for persons ≥ 18 years of age, is available in Canada[82] . Retrospective cohort studies of large health databases have demonstrated that there is no association between childhood vaccination with thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental outcomes, including autistic-spectrum disorders. Nevertheless, in response to public concern, influenza vaccine manufacturers in Canada are currently working towards production and marketing of thimerosal-free influenza vaccines.

Allergic responses to influenza vaccine are rare and are probably a consequence of hypersensitivity to some vaccine component, such as residual egg protein, which is present in minute quantities.

Guillain-Barré syndrome (GBS) occurred in adults in association with the 1976 swine influenza vaccine, and evidence favours the existence of a causal relation between the vaccine and GBS during that season[83]. In an extensive review of studies since 1976, the United States Institute of Medicine concluded that the evidence was inadequate to accept or reject a causal relation between GBS in adults and influenza vaccines administered after the swine influenza vaccine program in 1976[84].

In a Canadian study, the background incidence of GBS due to any cause was estimated at 2.02 per 100,000 person-years in Ontario and 2.30 per 100,000 person-years in Quebec[85]. A variety of infectious agents, including *Campylobacter jejuni*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and *Mycoplasma pneumoniae*, have been associated with GBS[86]. A consistent finding in case series is the occurrence of an infection in the 6 weeks before GBS diagnosis in about two-thirds of patients[86]. It is not known whether influenza virus infection itself is associated with GBS. A retrospective review of the 1992-1993 and 1993-1994 US influenza vaccine campaigns

Effets secondaires

Le vaccin contre la grippe ne peut pas causer la grippe, car il ne contient pas de virus vivant. Il se produit souvent une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à 2 jours chez les adultes, mais celle-ci perturbe rarement les activités quotidiennes. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de la douleur au point d'injection[80]. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en bonne santé qui ont reçu le VAT par rapport à ceux qui ont reçu un placebo.

Les vaccins à virion fragmenté contre la grippe sont sûrs et bien tolérés chez les enfants en santé. Des réactions locales bénignes, surtout une sensibilité au point d'injection, sont observées chez 7 % ou moins des enfants en santé de < 3 ans. Une fièvre peut se produire après la vaccination chez 12 % ou moins des enfants vaccinés de 1 à 5 ans.

Plusieurs vaccins antigrippaux actuellement vendus au Canada contiennent d'infimes quantités de thimérosal, qui est utilisé comme agent de conservation[81]. Un vaccin ne renfermant pas de thimérosal (Influvac^MC^, Solvay Pharma) est cependant approuvé au Canada pour les personnes de ≥ 18 ans[82]. Des études rétrospectives de cohortes faites à partir de vastes bases de données sur la santé ont montré qu'il n'existe aucune association entre l'administration durant l'enfance de vaccins contenant du thimérosal et des effets neurodéveloppementaux, notamment les troubles du spectre autistique. Néanmoins, en réponse aux inquiétudes de la population, les fabricants de vaccins antigrippaux au Canada s'efforcent actuellement de produire et de commercialiser des vaccins antigrippaux sans thimérosal.

Les réactions allergiques au vaccin antigrippal sont rares et résultent probablement d'une hypersensibilité à certains composants du vaccin, notamment aux infimes quantités de résidus de protéines d'œufs.

Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) a été diagnostiqué chez des adultes à la suite de l'administration du vaccin contre la grippe porcine en 1976, et des données militent en faveur de l'existence d'une relation causale entre le vaccin et le SGB durant cette saison[83]. Dans le cadre d'un vaste survol des études publiées depuis 1976, l'Institute of Medicine des États-Unis a conclu qu'on ne disposait pas de suffisamment de données pour confirmer ou infirmer l'existence d'une relation causale entre le SGB chez les adultes et les vaccins antigrippaux administrés après le programme de vaccination contre la grippe porcine en 1976[84].

Dans une étude canadienne, l'incidence de base du SGB attribuable à n'importe quelle cause a été estimée à 2,02 cas pour 100 000 personnes-années en Ontario et à 2,30 cas pour 100 000 personnes-années au Québec[85]. Divers agents infectieux, tels que *Campylobacter jejuni*, le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr et *Mycoplasma pneumoniae*, ont été associés au SGB[86]. Un constat ressort systématiquement d'une série de cas, à savoir la survenue d'une infection dans les six semaines précédant l'apparition d'un SGB chez environ les deux tiers des patients[86]. On ne sait pas si l'infection par le virus de la grippe est elle-même associée au SGB. D'après une étude rétrospective des campagnes américaines de vaccination contre la grippe en 1992-1993

found a 1.7-fold adjusted relative risk (95% CI 1.0-2.8; p = 0.04) for GBS associated with vaccination[87]. This is consistent with a more recent Canadian study involving a self-matched case series from the Ontario health care database for the years 1992 to 2004. It found the estimated relative risk of hospitalization for GBS in the 8 weeks following influenza vaccination, compared with controls, to be 1.45 (95% CI 1.05-0.99, p = 0.02)[88]. These studies suggest that the absolute risk of GBS in the period following vaccination is about 1 excess case per 1 million vaccinees above the background GBS rate. The potential benefits of influenza vaccine (see efficacy and immunogenicity) must be weighed against this low risk. The Ontario study also looked at the incidence of GBS in the entire Ontario population since 2000, when a universal influenza immunization program was introduced in that province; no statistically significant increase in hospital admissions because of GBS was found.

It is not known whether influenza vaccination is causally associated with increased risk of recurrent GBS in persons with a previous history of GBS. Avoiding subsequent influenza vaccination of persons known to have developed GBS within 8 weeks of a previous influenza vaccination appears prudent at this time. It is not known whether influenza vaccination increases the risk of recurrence of GBS in persons who have previously had this condition due to any cause. Influenza vaccine is not known to predispose vaccine recipients to Reye syndrome.

During the 2000-2001 influenza season, PHAC received an increased number of reports of vaccine-associated symptoms and signs that were subsequently described as oculorespiratory syndrome (ORS)[89]. The case definition is as follows: the onset of bilateral red eyes and/or respiratory symptoms (cough, wheeze, chest tightness, difficulty breathing, difficulty swallowing, hoarseness or sore throat) and/or facial swelling occurring within 24 hours of influenza immunization. The pathophysiologic mechanism underlying ORS remains unknown, but it is considered distinct from IgE-mediated allergy.

Approximately 5% to 34% of patients who have previously experienced ORS may have a recurrence attributable to the vaccine, but these episodes are usually milder than the original one, and vaccinees indicate willingness to be immunized in subsequent years[90]. Persons who have a recurrence of ORS upon revaccination do not necessarily experience further episodes with future vaccinations. Data on clinically significant adverse events do not support the preference of one vaccine product over another when revaccinating those who have previously experienced ORS[52,53].

Please refer to the Canadian Immunization Guide for further details about administration of vaccine and management of adverse events.

et 1993-1994, le risque relatif ajusté de SGB associé à la vaccination serait 1,7 fois plus élevé (IC à 95 % 1,0 - 2,8, $p = 0,02$)[88]. Ce constat rejoint les conclusions d'une étude plus récente réalisée au Canada et portant sur une série de cas autoappariés, tirés de la base de données sur les soins de santé de l'Ontario, pour la période de 1992 à 2004. Il s'en dégage en effet que le risque relatif estimé d'hospitalisation consécutive à un SGB dans les huit semaines suivant une vaccination antigrippale était de 1,45 chez les sujets vaccinés comparativement aux sujets témoins (IC à 95 % 1,05 - 0,99, $p = 0,02$)[88]. D'après ces études, le risque absolu de SGB au cours de la période suivant la vaccination est d'environ 1 cas de plus par million de sujets vaccinés par rapport au taux de SGB de base. Il y a lieu de soupeser les avantages découlant du vaccin antigrippal (voir Immunogénicité et efficacité) par rapport à ce faible risque. L'étude réalisée en Ontario a également tenu compte de l'incidence du SGB dans l'ensemble de la population ontarienne depuis 2000, lorsqu'un programme universel d'immunisation antigrippale a été mis en place dans cette province : aucune hausse statistiquement significative des hospitalisations consécutives à un SGB n'a été observée.

On ignore également si la vaccination contre la grippe augmente le risque de récurrence du syndrome chez des sujets qui en ont déjà été atteints. Il semble pour l'heure prudent d'éviter de vacciner contre la grippe les personnes qui ont souffert du SGB dans les 8 semaines suivant une vaccination antérieure. On ne sait pas si la vaccination antigrippale a pour effet d'accroître le risque de récurrence du SGB chez des personnes ayant déjà présenté ce syndrome, associé à n'importe quelle cause. Le vaccin contre la grippe n'est pas reconnu comme un facteur prédisposant au syndrome de Reye chez les vaccinés.

Durant la saison grippale 2000-2001, l'ASPC a été informée d'un nombre accru de cas de symptômes et de signes associés au vaccin, qui ont par la suite été décrits comme un syndrome oculo-respiratoire (SOR)[89]. La définition de cas est la suivante : apparition d'une rougeur oculaire bilatérale et/ou de symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque ou mal de gorge) et/ou œdème facial survenant dans les 24 heures qui suivent la vaccination antigrippale. Le mécanisme physiopathologique qui sous-tend le SOR n'a pas été élucidé, mais est considéré comme distinct de l'allergie médiée par les IgE.

De 5 % à 34 % environ des patients qui ont déjà présenté un SOR peuvent connaître une récurrence à la suite de la vaccination. Toutefois, la plupart des épisodes sont moins graves que l'épisode initial, et les vaccinés sont disposés à se faire revacciner les années subséquentes[90]. Les personnes revaccinées qui souffrent de nouveau d'un SOR ne connaîtront pas nécessairement d'autres épisodes de SOR lors d'une vaccination ultérieure. Rien n'indique dans les données sur les effets secondaires importants qu'il faille accorder la préférence à un vaccin plutôt qu'à un autre lorsqu'on revaccine une personne qui a déjà présenté un SOR[52,53].

Il convient de consulter le *Guide canadien d'immunisation* pour obtenir plus de détails sur l'administration du vaccin et la prise en charge des effets secondaires.

Contraindications and Precautions

Influenza vaccine should not be given to people who have had an anaphylactic reaction to a previous dose.

Persons with known IgE-mediated hypersensitivity to eggs (manifested as hives, swelling of the mouth and throat, difficulty in breathing, hypotension or shock) should not be routinely vaccinated with influenza vaccine. Egg-allergic individuals who are at risk of the complications of influenza should be evaluated by an allergy specialist, as vaccination might be possible after careful evaluation, skin testing and graded challenge or desensitization. If such an evaluation is not possible, the risk of an allergic reaction to the vaccine must be weighed against the risk of influenza disease.

Expert review of the risks and benefits of vaccination should be sought for those who have previously experienced severe lower respiratory symptoms (wheeze, chest tightness, difficulty breathing) within 24 hours of influenza vaccination, an apparent allergic reaction to the vaccine, or any other symptoms (e.g. throat constriction, difficulty swallowing) that raise concern regarding the safety of reimmunization. This advice may be obtained from local medical officers of health or other experts in infectious disease, allergy/immunology and/or public health.

Individuals who have experienced ORS symptoms, including severe ORS consisting of non-lower respiratory symptoms (bilateral red eyes, cough, sore throat, hoarseness, facial swelling), may be safely reimmunized with influenza vaccine. Health care providers who are unsure whether an individual previously experienced ORS versus an IgE-mediated hypersensitivity immune response should seek advice. In view of the considerable morbidity and mortality associated with influenza, a diagnosis of influenza vaccine allergy should not be made without confirmation (which may involve skin testing) from an allergy/immunology expert.

Adults with serious acute febrile illness usually should not be vaccinated until their symptoms have abated. Those with mild non-serious febrile illness (such as mild upper respiratory tract infections) may be given influenza vaccine. Opportunities for immunization should not be lost because of inappropriate deferral of immunization.

Although influenza vaccine can inhibit the clearance of warfarin and theophylline, clinical studies have not shown any adverse effects attributable to these drugs in people receiving influenza vaccine.

Therapy with beta-blocker medication is not a contraindication to influenza vaccination. Individuals who have an allergy to substances that are not components of the influenza vaccine are not at increased risk of allergy to influenza vaccine.

Contre-indications et précautions

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux personnes qui ont eu une réaction anaphylactique à la suite de l'administration d'une dose dans le passé.

Les personnes qui présentent une hypersensibilité aux œufs médiée par les IgE (se manifestant par de l'urticaire, un œdème de la bouche et de la gorge, une difficulté à respirer, de l'hypotension ou un état de choc) ne devraient pas recevoir systématiquement le vaccin contre la grippe. Les personnes allergiques aux œufs qui présentent un risque de complications liées à la grippe devraient être évaluées par un allergologue, car la vaccination pourrait être possible après une évaluation soignée, des tests cutanés et une vaccination à doses progressives ou une désensibilisation. Si une telle évaluation est impossible, il faut soupeser le risque de réaction allergique au vaccin par rapport au risque associé à la grippe.

Il faudrait demander à un expert d'évaluer les risques et les avantages de la vaccination dans le cas des personnes qui ont déjà éprouvé des symptômes graves des voies respiratoires inférieures (respiration sifflante, oppression thoracique, difficulté à respirer) dans les 24 heures suivant la vaccination contre la grippe, une réaction allergique apparente au vaccin ou tout autre symptôme (p. ex. constriction de la gorge, dysphagie) qui suscitent des craintes quant aux dangers de la revaccination. Ces conseils peuvent être fournis par les médecins hygiénistes locaux ou d'autres experts en maladies infectieuses, en allergologie/immunologie ou en santé publique.

Les personnes qui ont déjà eu des symptômes de SOR, y compris les symptômes du SOR grave autres que ceux des voies respiratoires inférieures (rougeur oculaire bilatérale, mal de gorge, voix rauque, œdème facial) peuvent se faire revacciner sans danger contre la grippe). Les professionnels de la santé qui ne sont pas sûrs si une personne a déjà souffert du SOR ou a eu une réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE devraient demander conseil. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité très importantes associées à la grippe, un diagnostic d'allergie au vaccin antigrippal ne devrait être posé qu'après confirmation (possiblement au moyen d'un test cutané) par un expert en allergologie/immunologie.

Normalement, les adultes atteints d'une maladie fébrile aiguë grave ne devraient pas être vaccinés tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués. Ceux qui souffrent d'une maladie fébrile bénigne (telle qu'une infection bénigne des voies respiratoires supérieures) peuvent recevoir le vaccin. On ne devrait pas perdre l'occasion d'immuniser une personne par suite du report injustifié de la vaccination.

Bien que le vaccin contre la grippe puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, des études cliniques n'ont pas démontré l'existence d'un quelconque effet secondaire attribuable à ces médicaments chez les personnes qui reçoivent le vaccin.

Le traitement par un bêta-bloquant n'est pas une contre-indication de la vaccination antigrippale. Les sujets allergiques à des substances qui n'entrent pas dans la composition du vaccin ne risquent pas davantage de développer une allergie au vaccin contre la grippe.

Simultaneous Administration of Other Vaccines

Influenza vaccine may be given at the same time as other vaccines. The same limb may be used if necessary, but different sites on the limb should be chosen. Different administration sets (needle and syringe) must be used.

The target groups for influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines overlap considerably. Health care providers should take the opportunity to vaccinate eligible persons against pneumococcal disease when influenza vaccine is given.

Storage

Influenza vaccine should be stored at +2° C to +8° C and should not be frozen.

Strategies for Reducing the Impact of Influenza

Vaccination is recognized as the single most effective way of preventing or attenuating influenza for those at high risk of serious illness or death from influenza infection and related complications. Influenza vaccine programs should aim to vaccinate at least 90% of eligible recipients. Nevertheless, only 20% to 40% of adults and children with medical conditions listed previously receive vaccine annually. The 2005 Canadian Community Health Survey (CCHS) reports coverage rates of influenza vaccine in the previous year of only 30.3% (95% CI 29.7-30.9, n = 22,693) for adults 18-64 years of age with a chronic medical condition[104] . Results from the 2006 Adult National Immunization Coverage Survey on coverage for adults 18-64 years with a chronic medical condition are similarly low, at 38.2% (95% CI 33.3-43.1, n = 395). Results from the latter survey for non-institutionalized adults show that seniors (65+ years) have slightly higher coverage, 69.9% (95% CI 64.1-75.7, n = 287) receiving an influenza vaccine in the previous year. The results for this group have not changed since 2001 (69.1%). The coverage rates for residents of LTCFs range from 70% to 91%[92, 105, 106]. Studies of HCWs in hospitals and LTCFs reveal influenza vaccination coverage rates of 26%-61%[92]. Coverage rates are higher among those in close contact with patients (69.7%, 95% CI 66.8-72.6, n = 727) (Unpublished results from the 2006 Adult National Immunization Coverage Survey, Immunization and Respiratory Infections Division, Public Health Agency of Canada).

Low rates of utilization are due to failure of the health care system to offer the vaccine and refusal by persons who fear adverse reactions or mistakenly believe that the vaccine is either ineffective or unnecessary. HCWs and their employers have a duty to actively promote, implement and comply with influenza immunization recommendations in order to decrease the risk of infection and complications in the vulnerable populations for which they care[54]. Educational efforts aimed at HCWs and the public should address common

Administration simultanée d'autres vaccins

Le vaccin contre la grippe peut être donné en même temps que d'autres vaccins. On peut utiliser le même membre au besoin, mais un point d'injection différent sur le membre. Un dispositif d'administration (aiguille et seringue) différent doit être employé.

Il y a un chevauchement considérable des groupes pour lesquels l'administration du vaccin contre la grippe et celle du vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque sont recommandées. Lorsqu'ils administrent le vaccin contre la grippe, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner les personnes admissibles contre le pneumocoque.

Entreposage

Le vaccin contre la grippe doit être conservé à une température de 2 °C à 8 °C et ne doit pas être congelé.

Stratégies visant à atténuer l'impact de la grippe

Il est reconnu que la vaccination constitue le moyen le plus efficace de prévenir ou d'atténuer la grippe chez les personnes qui courent un grand risque d'être très malades ou même de mourir des suites d'une infection grippale ou de ses complications. Les programmes de vaccination antigrippale devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. Pourtant, de 20 % à 40 % seulement des adultes et des enfants souffrant des maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin antigrippal chaque année. D'après l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) de 2005, les taux de couverture vaccinale contre la grippe au cours de l'année précédente chez les adultes de 18 à 64 ans présentant une maladie chronique n'étaient que de 30,3 % (IC à 95 % 29,7 – 30,9, *n* = 22,693)[104]. L'Enquête nationale sur la vaccination des adultes indique aussi que les taux de couverture vaccinale des adultes de 18 à 64 ans atteints d'une maladie chronique sont aussi faibles, soit de 38,2 % (IC à 95 % 33,3 – 43,1, *n* = 395). D'après les résultats de la même enquête et portant sur les adultes non placés en établissement, les taux de couverture vaccinale chez les personnes âgées (de 65 ans et plus) sont légèrement plus élevés, la proportion ayant reçu le vaccin contre la grippe au cours de l'année précédente étant de 69,9 % (IC à 95 % 64,1 – 75,7, *n* = 287). Les chiffres applicables à ce groupe n'ont pas changé depuis 2001 (69,1 %). Les taux de couverture chez les résidents des ESLD varient de 70 % à 91 %[92, 105, 106]. Des études révèlent que les taux de vaccination se situent entre 26 % et 61 % chez les travailleurs de la santé (TS) des hôpitaux et des ESLD[92]. Les taux sont plus élevés chez les personnes qui sont en contact étroit avec les patients (69,7 %, IC à 95 % 66,8 – 72,6, *n* = 727) (Résultats non publiés de l'Enquête nationale sur la vaccination des adultes, Division de l'immunization et des infections respiratoires, Agence de la santé publique du Canada).

Les faibles taux d'utilisation tiennent au fait que le système de santé n'offre pas le vaccin et que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont à tort convaincus de son inefficacité ou de son inutilité. Les TS et leurs employeurs ont le devoir de promouvoir activement, de mettre en œuvre et de respecter les recommandations relatives à l'immunisation antigrippale afin de réduire le risque d'infection et de complications au sein des populations vulnérables dont ils s'occupent[54]. Les programmes d'éducation à l'intention des TS et de

concerns about vaccine effectiveness and adverse reactions. These include the beliefs of patients at risk, the belief that HCWs and other service providers rarely get influenza, the fear of side effects from the vaccine and doubt about the efficacy of the vaccine.

The advice of a health care provider is a very important factor affecting whether a person accepts immunization. Most people at high risk are already under medical care and should be vaccinated during regular fall visits. Strategies to improve coverage include, but are not limited to, the following:

- Standing-order policies in institutions allowing nurses to administer vaccine, and simultaneous immunization of staff and patients in nursing homes and chronic care facilities. In these settings, increased vaccination rates are associated with a single, non-physician staff person organizing the program, having program aspects covered by written policies and instituting a policy of obtaining consent on admission that is durable for future years.

- Vaccinating people at high risk who are being discharged from hospital or visiting the emergency department in the autumn.

- Promoting influenza vaccination in clinics in which high-risk groups are seen (e.g. cancer clinics, cardiac clinics and pulmonary clinics)

- Using community newspapers, radio, television and other media and influenza information lines, and collaborating with pharmacists and specialist physicians to distribute positively framed information about the benefits and risks of influenza immunization.

- Issuing computer-generated reminders to HCWs, mailing reminder letters to patients or using other recall methods to identify outpatients at high risk.

- Issuing patient-carried reminder cards.

- Increasing accessibility of immunization clinics to staff in institutions and community-based elderly (e.g. implementing mobile programs).

- Organizing activities such as vaccination fairs and competitions between institutions.

- Working with multicultural groups to plan and implement effective programs.

- Incorporating influenza vaccination within the provision of home health care.

la population devraient traiter des préoccupations courantes au sujet de l'efficacité du vaccin et des effets secondaires qu'il provoque. Celles-ci englobent les croyances des patients à risque, l'idée que les TS et d'autres fournisseurs de services ont rarement la grippe, la crainte des effets secondaires du vaccin et, enfin, les doutes quant à son efficacité.

La recommandation faite par un dispensateur de soins joue un rôle primordial dans la décision de se faire vacciner. Comme la plupart des sujets à risque élevé sont déjà suivis par un médecin, il y a lieu de les vacciner à l'automne, lors d'une consultation régulière. Au nombre des stratégies qui permettent d'accroître la couverture vaccinale de la population, mentionnons les suivantes :

- mise en place de consignes permanentes dans les établissements permettant aux infirmières d'administrer les vaccins, et vaccination simultanée du personnel et des résidents des maisons de santé et des établissements de soins de longue durée. Dans ces milieux, des taux accrus de vaccination ont été associés à un programme organisé par un seul employé non médecin, à l'existence de politiques écrites portant sur divers aspects du programme et à l'adoption d'une politique visant à obtenir au moment de l'admission un consentement valable pour les années ultérieures;

- vaccination à l'automne des personnes à risque élevé au moment de leur départ de l'hôpital ou d'une consultation aux urgences;

- promotion de la vaccination antigrippale dans les cliniques fréquentées par les groupes à risque élevé (p. ex. cliniques d'oncologie, de cardiologie et de pneumologie);

- recours aux journaux de quartier, à la radio, à la télévision et aux autres médias ainsi qu'aux lignes d'information sur la grippe, et collaboration avec les pharmaciens et les médecins spécialistes pour la diffusion d'information positive sur les avantages et les risques de l'immunisation contre la grippe;

- envoi de rappels électroniques aux TS, envoi par la poste de lettres de rappel aux patients ou utilisation d'autres méthodes de relance pour l'identification des consultants externes à risque élevé;

- distribution de cartes de rappel que les patients portent sur eux;

- amélioration de l'accès du personnel des établissements et des personnes âgées vivant dans la collectivité aux séances d'immunisation (p. ex. par la mise en œuvre de programmes itinérants);

- organisation d'activités, telles que des foires de vaccination et des concours de vaccination entre établissements;

- travail auprès de différents groupes culturels en vue de la planification et de la mise en œuvre de programmes efficaces;

- intégration de la vaccination antigrippale dans les soins dispensés à domicile.

Immunization of Health Care Workers

Transmission of influenza between infected HCWs and their vulnerable patients results in significant morbidity and mortality. Studies have demonstrated that HCWs who are ill with influenza frequently continue to work, thereby potentially transmitting the virus to both patients and co-workers. In a British study, 59% of HCWs with serologic evidence of recent influenza infection could not recall having influenza, suggesting that many HCWs experience subclinical infection. These individuals continued to work, potentially transmitting infection to their patients. In addition, absenteeism of HCWs who are sick with influenza results in excess economic costs and, in some cases, potential endangerment of health care delivery due to the scarcity of replacement workers.

For the purposes of this document we define a HCW as a person who provides direct patient care, as well as one who provides health services in an indirect fashion, such as through administrative activities in a setting where patient care is conducted. The latter group may come into close contact with patients through the sharing of common areas within facilities, such as cafeterias and waiting areas. The term "direct patient contact" is defined as activities that allow opportunities for influenza transmission between HCWs and a patient.

NACI considers the provision of influenza vaccination for HCWs who have direct patient contact to be an essential component of the standard of care for the protection of their patients. HCWs who have direct patient contact should consider it their responsibility to provide the highest standard of care, which includes undergoing annual influenza vaccination. In the absence of contraindications, refusal of HCWs who have direct patient contact to be immunized against influenza implies failure in their duty of care to patients.

In order to protect vulnerable patients during an outbreak, it is reasonable to exclude from direct patient contact HCWs who develop confirmed or presumed influenza and unvaccinated HCWs who are not receiving antiviral prophylaxis. Health care organizations should have policies in place to deal with this issue.

Prophylactic Use of Antivirals

The prophylactic use of antiviral agents against influenza is discussed in this section. Antiviral treatment of influenza is not covered in this statement; recent Canadian treatment guidelines have been published[93].

Antiviral prophylaxis should not replace annual influenza vaccination. Vaccination remains our primary tool for the prevention of influenza infection and illness.

There are two available classes of antiviral drugs that have been used for influenza prevention: **M2 ion channel inhibitors and neuraminidase inhibitors.** M2 ion channel inhibitors, such as amantadine, interfere with the replication cycle of influenza A. They have no effect on influenza B.

Vaccination des travailleurs de la santé (TS)

La transmission de la grippe entre des TS infectés et leurs patients vulnérables est à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Des études ont démontré que les TS atteints de la grippe continuaient souvent à travailler et pouvaient ainsi transmettre le virus à des patients comme à des collègues. Dans une étude britannique, 59 % des TS atteints d'une infection grippale sérologiquement confirmée ne pouvaient se rappeler avoir été malades, ce qui donne à penser que nombre d'entre eux avaient eu une infection infraclinique. Ces personnes ont continué à travailler, risquant ainsi de transmettre l'infection à leurs patients. L'absentéisme des TS atteints de la grippe entraîne en outre des coûts économiques excessifs et, dans certains cas, risque de mettre en péril la prestation des soins à cause de la rareté des remplaçants.

Pour les besoins du présent document, un TS désigne aussi bien une personne qui dispense des soins directs aux patients qu'une personne qui fournit des services de santé de manière indirecte, par exemple qui effectue des tâches administratives dans un établissement de soins. Cette dernière catégorie de personnes peut tout de même se trouver en contact étroit avec des patients en partageant des aires communes dans les établissements, comme les cafétérias et les salles d'attente. Le terme « soins directs au patient » renvoie aux activités où la transmission de la grippe entre les TS et le patient est possible.

Le CCNI estime que l'administration du vaccin antigrippal aux TS qui ont des contacts directs avec les patients constitue un élément essentiel des normes de conduite pour la protection de leurs patients. Les TS ayant des contacts directs avec les patients devraient considérer qu'ils ont la responsabilité de fournir des soins de qualité optimale, ce qui inclut une vaccination antigrippale annuelle. En l'absence de contre-indications, leur refus de se faire vacciner contre la grippe peut être assimilé à un manquement à leur obligation de diligence envers leurs patients.

Pour protéger les patients vulnérables durant une éclosion, il est raisonnable de les empêcher d'avoir des contacts directs avec les TS qui développent une grippe confirmée ou présumée et avec ceux qui ne sont pas vaccinés ni ne reçoivent pas un traitement prophylactique antiviral. Les organisations œuvrant dans le domaine de la santé devraient avoir en place des politiques à cet égard.

Usage prophylactique d'agents antiviraux

Nous traitons dans cette section de l'usage prophylactique des agents antiviraux pour lutter contre la grippe. Le traitement antiviral contre la grippe n'est pas abordé dans la présente déclaration. Des lignes directrices canadiennes sur le traitement ont été publiées récemment[93].

La prophylaxie antivirale ne devrait pas remplacer la vaccination annuelle contre la grippe. La vaccination demeure le premier outil de prévention de l'infection et de la maladie grippales.

Il existe deux classes d'antiviraux auxquelles on a recours pour prévenir la grippe : **les inhibiteurs du canal ionique M2 et les inhibiteurs de la neuraminidase.** Les inhibiteurs du canal ionique M2, comme l'amantadine, interrompent le cycle de réplication du virus grippal A, mais ils n'agissent pas sur le virus grippal B. Il a été établi qu'une

Resistance to amantadine has been shown to develop rapidly when this drug is used for treatment purposes. In recent years resistance to amantadine has been high, especially for H3N2, which has led to a recommendation that it not be used for influenza treatment or prevention. Data available from the 2006-2007 season show that amantadine resistance decreased to about 30% for H3N2 isolates, and there was no resistance detected for the H1N1 isolates (Flu Watch report[1]).

NACI does not recommend amantadine for prophylaxis for the 2007-2008 season. This recommendation may be revised as new information becomes available. The rest of this report focuses on the neuraminidase inhibitors. The 2005-2006 NACI statement contains additional information on amantadine. Neuraminidase inhibitors prevent the replication of both type A and B influenza viruses by inhibiting influenza virus neuraminidase. Neuraminidase promotes the release of virus from infected cells by preventing virions from self-aggregating and binding to the surface of infected cells.

Oseltamivir Tamiflur® is a neuraminidase inhibitor that has been approved for use for post-exposure prophylaxis against influenza A and/or B in persons ≥ 1 year of age. Two trials on post-exposure prophylaxis showed a relative efficacy of 58%[94]and 89%[95]of oseltamivir compared with controls in preventing symptomatic, laboratory-confirmed influenza (an absolute risk reduction of 15% and 11%, respectively) The efficacy of oseltamivir in preventing influenza has not been established in immunocompromised persons and those with significant renal diseases, hepatic dysfunction, cardiac failure or cancer, as these groups were excluded from clinical trials. No randomized trials have been conducted to assess the efficacy of oseltamivir in controlling outbreaks in LTCFs. However, the results of observational studies of outbreaks in LTCFs have been promising when oseltamivir was used for both treatment and prophylaxis, along with vaccination and infection control measures. The use of oseltamivir is currently contraindicated in children < 1 year of age as their blood-brain barrier is not fully developed and, on the basis of animal studies, there is a concern that this could lead to toxicity. The emergence of oseltamivir-resistant virus during or after prophylactic use of this antiviral has not yet been reported. However, 0.33% to 18% of influenza isolates have been noted to be oseltamivir resistant during follow-up of children and adults in treatment studies.

Zanamivir Relenzar® is a neuraminidase inhibitor that is administered by inhalation. It was recently approved for use for post-exposure prophylaxis against influenza A and B in persons ≥ 7 years of age. Two trials on post-exposure prophylaxis showed a relative efficacy of 79%[96] and 81%[97] of zanamivir (absolute risk reduction of 10% and 15%) compared with placebo in preventing symptomatic, laboratory-confirmed influenza. The efficacy of zanamivir in preventing influenza

résistance à l'amantadine s'acquiert rapidement lorsque ce médicament est employé à des fins de traitement. Ces dernières années, on a observé des taux élevés de résistance à l'amantadine, surtout dans le cas du sous-type H3N2, d'où la recommandation de ne pas utiliser ce médicament pour le traitement ou la prévention de la grippe. Il ressort des données relatives à la saison grippale 2006-2007 que le taux de résistance à l'amantadine des isolats de H3N2 a chuté à environ 30 %, et aucune résistance n'a été détectée dans le cas des isolats de H1N1 (rapport du programme Surveillance de l'influenza[1]).

Le CCNI ne recommande pas l'utilisation de l'amantadine à des fins prophylactiques pour la saison 2007-2008. Cette recommandation sera peut-être revue si nous recevons de nouveaux éléments d'information à ce sujet. L'accent sera mis, dans le reste du présent rapport, sur les inhibiteurs de la neuraminidase. La déclaration du CCNI de 2005-2006 renferme des renseignements complémentaires sur l'amantadine. Les inhibiteurs de la neuraminidase préviennent la réplication des virus grippaux de types A et B en bloquant la neuraminidase du virus grippal. La neuraminidase stimule la libération des particules virales des cellules infectées en empêchant l'agrégation des virions entre eux et leur fixation à la surface des cellules infectées.

L'oseltamivir Tamiflur® est un inhibiteur de la neuraminidase qui a été approuvé pour la prophylaxie post-exposition contre la grippe A et/ou B chez les personnes de ≥ 1 an. D'après deux essais sur la prophylaxie postexposition, la relative efficacité de l'oseltamivir par rapport aux produits de comparaison comme moyen de prévenir les cas symptomatiques de grippe confirmés en laboratoire est de 58 %[94] et de 89 %[95] (réduction du risque absolu de 15 % et de 11 %, respectivement). On n'a pas établi dans quelle mesure l'oseltamivir prévient la grippe chez les personnes immunodéprimées et chez celles qui sont atteintes d'une néphropathie importante, d'un trouble hépatique, d'insuffisance cardiaque ou du cancer, puisque ces groupes ont été exclus des essais cliniques. Aucun essai randomisé n'a été réalisé sur l'efficacité de l'oseltamivir comme moyen de lutte contre les éclosions dans les ESLD. Cependant, les résultats d'études d'observation d'éclosions survenues dans des ESLD ont été prometteurs en ce sens qu'ils ont montré que l'oseltamivir était efficace comme agent thérapeutique et prophylactique jumelé à la vaccination et à des mesures de lutte contre l'infection. L'utilisation de l'oseltamivir est actuellement contreindiquée chez les enfants de < 1 an, étant donné que leur barrière hématoencéphalique est encore immature et que les résultats d'études sur l'animal font craindre un risque de toxicité. On n'a pas encore signalé l'émergence d'un virus résistant à l'oseltamivir durant ou après le traitement prophylactique par cet antiviral. De 0,33 % à 18 % des isolats grippaux se sont cependant révélés être résistants à l'oseltamivir durant le suivi d'enfants et d'adultes participant à des études de traitement.

Le zanamivir Relenzar® est un inhibiteur de la neuraminidase qui est administré par inhalation. Il a récemment été approuvé pour la prophylaxie post-exposition contre la grippe A et B chez les personnes de ≥ 7 ans. D'après deux essais sur la prophylaxie postexposition, la relative efficacité du zanamivir par rapport au placebo comme moyen de prévenir les cas symptomatiques de grippe confirmés en laboratoire est de 79 %[96] et de 81 %[97] (réduction du risque absolu de 10 % et de 15 %, respectivement). On n'a pas établi dans quelle mesure le zana-

has not been established in immunocompromised persons and those with significant renal diseases, hepatic dysfunction, cardiac failure or cancer, as these groups were excluded from clinical trials. Zanamivir is not recommended in individuals with underlying airways disease (such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease) because of the risk of serious bronchospasm. Two randomized trials have been conducted to assess the efficacy of zanamivir in controlling outbreaks in LTCFs. Although in both trials fewer people had influenza in the zanamivir group than in the placebo group, in one trial the results were statistically significant ($p = 0.038$)[98] and in the other they were not[99]. The product monograph in Canada notes that "Relenza has not been proven effective for prophylaxis of influenza in the nursing home setting."

The emergence of zanamivir-resistant virus during or after prophylactic use of this antiviral has not yet been reported. For its use in treatment, there has been one case study reporting zanamivir resistance to influenza A. A recent study has demonstrated resistance during treatment to influenza B in Japan, where neuraminidase inhibitors are widely used[100].

In summary, post-exposure prophylaxis with neuraminidase inhibitors is effective in preventing influenza infections when used soon after identification of an index case. It is a supplemental strategy and should not replace the primary control strategy of annual influenza vaccination.

Neuraminidase inhibitors are not effective in providing prophylaxis for respiratory infections other than influenza. Therefore it is critically important to base decisions regarding their prophylactic use on appropriate epidemiologic, clinical and laboratory data regarding the etiology of prevalent infection(s).

NACI recommends that neuraminidase inhibitors may be used prophylactically in the following situations:

- ***For the control of influenza A or B outbreaks among high-risk residents of institutions.*** Oseltamivir should be given to all residents who are not already ill with influenza, whether previously vaccinated or not, and to unvaccinated staff (see Contraindications and Precautions). Post-exposure prophylaxis should also be considered for HCWs, regardless of vaccination status, during outbreaks caused by influenza strains that are not well matched by the vaccine. Prophylaxis should be given until the outbreak is declared over. This date may be defined as a minimum of 8 days after the onset of the last case, based on an average 5-day period of infectiousness for the last case plus an average 3-day incubation period for those potentially exposed.

mivir prévient la grippe chez les personnes immunodéprimées et chez celles qui sont atteintes d'une néphropathie importante, d'un trouble hépatique, d'insuffisance cardiaque ou du cancer, puisque ces groupes ont été exclus des essais cliniques. Il n'est pas recommandé d'utiliser le zanamivir chez des personnes souffrant d'un trouble respiratoire sousjacent (comme l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique) en raison du risque de bronchospasme grave. Deux essais randomisés ont été réalisés sur l'efficacité du zanamivir comme moyen de lutte contre les éclosions dans les ESLD. Même si dans les deux essais, les sujets ayant contracté la grippe étaient moins nombreux dans le groupe traité par le zanamivir que dans le groupe ayant reçu le placebo, les résultats n'étaient statistiquement significatifs ($p = 0,038$)[98] que dans un seul des deux essais[99]. Selon la monographie du produit vendu au Canada, il n'a pas été prouvé que Relenza était efficace comme moyen de prévenir la grippe dans les foyers de soins."

On n'a pas encore signalé l'émergence d'un virus résistant à l'oseltamivir durant ou après le traitement prophylactique par cet antiviral. À propos de son utilisation à des fins thérapeutiques, une étude de cas fait état d'une résistance au zanamivir du virus de la grippe A. Dans une récente étude sur son usage à des fins thérapeutiques, on a mis en lumière une résistance à ce médicament du virus de la grippe B au Japon, où les inhibiteurs de la neuraminidase sont abondamment utilisés[100].

En résumé, lorsqu'ils sont utilisés peu après la détection d'un cas index à titre de prophylaxie postexposition, les inhibiteurs de la neuraminidase réussissent à prévenir les infections grippales. Il s'agit d'une stratégie complémentaire qui ne devrait pas remplacer la stratégie primaire de lutte qu'est la vaccination antigrippale annuelle.

Les inhibiteurs de la neuraminidase ne sont pas des agents prophylactiques efficaces contre d'autres infections respiratoires que la grippe. Il est donc indispensable que les décisions concernant leur usage à des fins prophylactiques se fondent sur des données épidémiologiques, cliniques et de laboratoire adéquates concernant l'étiologie des infections existantes.

Le CCNI recommande d'utiliser à des fins prophylactiques les inhibiteurs de la neuraminidase dans les situations suivantes :

- ***Comme moyen de circonscrire les éclosions de grippe A ou B dans un établissement où vivent des sujets à risque élevé.*** L'oseltamivir devrait être administré à tous les résidents qui ne sont pas déjà atteints de la grippe, qu'ils aient été immunisés ou non, ainsi qu'aux membres du personnel non vaccinés (voir Contre-indications et précautions). Il faut aussi envisager une prophylaxie postexposition pour les TS, quel que soit leur statut vaccinal, durant les éclosions causées par des souches grippales qui ne correspondent pas aux souches vaccinales. Le traitement prophylactique devrait être administré jusqu'à ce que l'éclosion soit jugée terminée. On peut définir cette date de la façon suivante : au moins 8 jours après l'apparition des symptômes chez le dernier cas, compte tenu du fait que la période de contagiosité est en moyenne de 5 jours pour le dernier cas, à laquelle on ajoute une période d'incubation de 3 jours en moyenne pour les personnes possiblement exposées.

- ***For seasonal prophylaxis in non-institutionalized people at high risk when vaccine is unavailable, contraindicated or unlikely to be effective because of a poor match between the vaccine and the circulating viral strain.*** In this case, prophylactic antiviral medication may be taken each day for the duration of influenza activity in the community. Seasonal prophylaxis, or taking a daily prophylactic medication for 4-6 weeks while influenza is circulating in the community, is currently an "off-label" use in Canada, but clinical trial evidence supports its use. The decision as to what constitutes a "poor match" between vaccine and circulating viral strains should be based on any existing data on vaccine protectiveness during that influenza season, if available, and in consultation with the local medical health officer. Unfortunately, data on vaccine protectiveness are often not available until the season is over. NACI encourages the development of methods for the early assessment of vaccine efficacy in years in which the appearance of new circulating strains may result in reduced vaccine efficacy. Patients should be informed that this is "off-label" use in Canada, but clinical trial evidence supports its use for periods up to 6 weeks.

- Antiviral prophylaxis may also be given during an outbreak to people at very high risk who have been previously vaccinated but who are expected to have an impaired immune response to the vaccine. This includes persons with advanced HIV disease and the very frail elderly.

- ***As an adjunct to late vaccination of people at high risk.*** Antiviral prophylaxis may be continued for 2 weeks after appropriate vaccination has been completed. For those who require two doses of vaccine (e.g. previously unvaccinated children), antiviral prophylaxis should be continued for 2 weeks after the second dose. Antiviral prophylaxis does not interfere with the antibody response to the vaccine.

- ***For unvaccinated people who provide care for people at high risk during an outbreak.*** It is reasonable to allow these individuals to work with high-risk patients as soon as they start antiviral prophylaxis. Unless there is a contraindication, they should also be immediately vaccinated against influenza. Antiviral prophylaxis should be continued until 2 weeks after the care provider has been vaccinated. These workers must be alert to the symptoms and signs of influenza, particularly within the first 48 hours after starting antiviral prophylaxis, and should be excluded from the patient care environment if these develop.

- ***Antiviral post-exposure prophylaxis may be used for non-vaccinated household contacts of index influenza cases.*** The secondary attack rate among family members of a household in which there is a laboratory-confirmed index case

- ***Comme agent de prophylaxie saisonnière chez les personnes ne vivant pas en établissement qui sont à risque élevé pendant une éclosion, lorsque la vaccination est impossible, contre-indiquée ou risque de ne pas être efficace à cause d'une mauvaise correspondance entre le vaccin et la souche virale en circulation***. Dans ce cas, des médicaments antiviraux peuvent être pris chaque jour à des fins prophylactiques pendant toute la durée de l'activité grippale dans la collectivité. La prophylaxie saisonnière ou la prise quotidienne du médicament à titre prophylactique pendant une période de 4 à 6 semaines alors que la grippe circule dans la collectivité, représente actuellement une utilisation non conforme à l'indication de ce médicament au Canada, mais des données tirées d'essais cliniques militent en faveur d'un tel usage. La détermination de ce qui constitue une « mauvaise correspondance » entre le vaccin et les souches virales en circulation devrait se fonder sur les données existantes, le cas échéant, concernant l'effet protecteur du vaccin durant cette saison grippale et les conseils obtenus du médecin hygiéniste local. Malheureusement, on n'a pas souvent accès à des données sur l'effet protecteur du vaccin tant que la saison n'est pas terminée. Le CCNI encourage l'élaboration de méthodes d'évaluation précoce de l'efficacité du vaccin durant les années où l'apparition de nouvelles souches peut contribuer à réduire l'efficacité du vaccin. Il y aurait lieu d'informer les patients qu'il s'agit là d'une utilisation du médicament qui n'est pas conforme à son indication au Canada, mais que des données tirées d'essais cliniques militent en faveur d'un tel usage pour des périodes allant jusqu'à 6 semaines.

- Une prophylaxie antivirale peut également être administrée, durant une éclosion, aux personnes qui courent un très grand risque et qui ont déjà été vaccinées, mais qui sont susceptibles de présenter une faible réponse immunitaire au vaccin. Il s'agit notamment des personnes atteintes d'une infection à VIH avancée et des personnes âgées de constitution très frêle.

- ***Comme traitement d'appoint, en cas de vaccination tardive de sujets à risque élevé.*** Une fois la vaccination terminée, la prophylaxie antivirale peut se poursuivre pendant encore 2 semaines. Les personnes qui doivent recevoir deux doses du vaccin (p. ex. les enfants qui n'ont jamais été vaccinés) doivent continuer de prendre les antiviraux pendant 2 semaines après la seconde dose. La prophylaxie antivirale n'inhibe pas la réponse immunitaire au vaccin.

- ***Comme agent administré aux personnes non vaccinées qui s'occupent de sujets à risque élevé pendant une éclosion.*** Il est raisonnable de permettre à ces personnes de travailler avec des patients à risque élevé dès qu'elles commencent un traitement prophylactique par un antiviral. À moins de contre-indications, ces personnes doivent aussi être immédiatement vaccinées contre la grippe. La prophylaxie antivirale devrait se poursuivre pendant 2 semaines après la vaccination. Ces travailleurs doivent être à l'affût des symptômes et des signes de la grippe, surtout durant les 48 heures qui suivent le début de la prophylaxie antivirale. Ils doivent cesser de s'occuper des patients si de tels symptômes ou signes apparaissent.

- ***Comme prophylaxie antivirale post-exposition chez les contacts familiaux de cas index de grippe.*** Le taux d'attaque secondaire chez les membres de la famille d'un cas index confirmé en laboratoire varie de 13 % à 25 % selon la composition de la famille, la souche

varies from 13% to 25% according to family composition, virus strain and exposure outside the household, among other variables. The diagnosis of influenza in the index case should be based on laboratory confirmation (e.g. by means of a rapid diagnostic test) or clinical parameters that have high positive predictive value in the setting of prevalent infection in the community. Studies suggest that when influenza is circulating in a community, patients with an ILI who have both cough and fever within 48 hours of symptom onset are likely to have influenza[101,102]. The presence of sore throat is suggestive of a diagnosis other than influenza. Antiviral prophylaxis must begin as soon as possible and within 48 hours after onset of symptoms in the index case.

Despite the availability of antiviral agents for post-exposure prophylaxis within households, use of influenza vaccine for pre-exposure prophylaxis at season onset remains the recommended protective strategy of choice. Influenza vaccine provides protection against illness that may result from exposure within the family and community over a more prolonged period of time. Although it is preferred that administration occur in the fall, influenza vaccine may be given through the winter months if the vaccination opportunity was previously missed.

- For prophylaxis among individuals who have been or will be exposed to avian influenza. Consultation with the local medical officer of health is required. Choice of antiviral agent should make use of any available data regarding the susceptibility of the avian virus strain to antiviral agents. At the present time the efficacy of these drugs in preventing avian influenza has not been established. Experience is limited regarding the prophylactic use of neuraminidase inhibitors for periods of time longer than 6 weeks.

When prophylaxis is indicated, the decision regarding which antiviral agent to use should take into account the type of influenza strain circulating and the efficacy, potential toxicity, cost and ability to administer the agent within a particular population (e.g. some people may not be able to use the inhalation device used to administer zanamivir).

Factors to be considered in decisions about the duration of antiviral prophylaxis include local epidemiology, potential side effects, concern regarding emergence of viral resistance, adherence to medication regimens, and cost.

Oseltamivir administration

Oseltamivir is available in 75 mg capsules, as well as a powder that can be reconstituted into an oral suspension at 12 mg/mL. The recommended oral dose of oseltamivir for prevention of influenza in persons > 13 years of age is 75 mg once daily. The recommended oral dose for prevention of influenza in pediatric patients is based on body weight. For children 15 kg and less, 30 mg once a day; for children over 15 kg and up to 23 kg, 45 mg once a day; for children over 23 kg and up to 40 kg, 60 mg once a day; and for children over 40 kg, 75 mg once a day. For post-exposure prophylaxis, oseltamivir should

du virus, l'exposition à l'extérieur de la famille et d'autres variables. Le diagnostic de grippe chez le cas index devrait être confirmé en laboratoire (p. ex. à l'aide d'un test rapide de diagnostic) ou être fondé sur des paramètres cliniques qui ont une forte valeur prédictive positive quant à la prévalence de l'infection dans la collectivité. Des études semblent indiquer que lorsque le virus grippal circule dans une collectivité, les patients souffrant d'un syndrome grippal qui commencent à tousser et à avoir de la fièvre dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes risquent d'être atteints de la grippe[101, 102]. Le mal de gorge évoque un autre diagnostic que la grippe. La prophylaxie antivirale doit être amorcée dans les plus brefs délais et dans les 48 heures après le début des symptômes chez le cas index.

Malgré l'accès à des agents antiviraux pour une prophylaxie post-exposition à l'intérieur des ménages, l'administration prophylactique du vaccin antigrippal avant l'exposition au début de la saison demeure la stratégie de protection recommandée. Le vaccin antigrippal confère une protection plus durable contre la maladie pouvant résulter d'une exposition à l'intérieur de la famille et de la collectivité. Bien qu'il soit préférable d'administrer le vaccin à l'automne, on peut, si on a raté l'occasion de le faire auparavant, se rattraper au cours de l'hiver.

- Comme agent prophylactique chez les personnes qui ont été ou seront exposées à la grippe aviaire. Il faut consulter le médecin hygiéniste local. L'agent antiviral doit être choisi à la lumière des données disponibles concernant la sensibilité de la souche du virus aviaire aux agents antiviraux. Pour le moment, l'efficacité des antiviraux comme moyen de prévenir la grippe aviaire n'a cependant pas été établie. Faute d'expérience, on sait peu de choses concernant l'usage prophylactique des inhibiteurs de la neuraminidase pendant plus de 6 semaines.

Lorsqu'un traitement prophylactique est indiqué, il faut tenir compte, lorsqu'on choisit un agent antiviral, du type de souche en circulation, de l'efficacité, de la toxicité potentielle et du coût de l'agent ainsi que de la possibilité de l'administrer à une population donnée (p. ex. il arrive que certaines personnes ne parviennent pas à utiliser le dispositif d'inhalation servant à administrer le zanamivir).

Parmi les facteurs à prendre en considération au moment de décider de la durée de la prophylaxie antivirale figurent l'épidémiologie locale, les effets secondaires possibles, les craintes concernant l'émergence d'une résistance aux antiviraux, l'observance des traitements médicamenteux et le coût.

Administration de l'oseltamivir

L'oseltamivir est vendu en capsules de 75 mg de même que sous forme de poudre pour suspension buvable qui peut être reconstituée à 12 mg/mL. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les personnes de > 13 ans est de 75 mg une fois par jour. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les enfants dépend du poids corporel. Ainsi, chez les enfants de 15 kg et moins, la posologie est de 30 mg une fois par jour; chez les enfants de plus de 15 kg et d'au plus 23 kg, de 45 mg une fois par jour; chez les enfants de plus de 23 kg et d'au plus 40 kg, de 60 mg une fois par jour; et chez les enfants de plus de 40 kg, de 75 mg une fois par jour.

begin within 48 hours of exposure. The duration of household post-exposure prophylaxis used in a randomized controlled trial was 7 days. Consideration may be given to extending the duration of prophylaxis to up to 14 days if the index influenza case is a child or an elderly individual, as these persons may continue to shed virus for up to 14 days after onset of their illness.

No dose adjustment is necessary with a creatinine clearance above 30 mL/min. Availability of a recent result of a serum creatinine or creatinine clearance test based on a 24-hour urine collection is not required before starting oseltamivir prophylaxis, unless there is reason to suspect significant renal impairment. For those with a creatinine clearance of 10-30 mL/min, the dose of oseltamivir should be reduced to 75 mg every other day or 30 mg of suspension every day orally. No dosing recommendation is available for patients with a creatinine clearance < 10 mL/min or those undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis.

Oseltamivir is converted to oseltamivir carboxylate by esterases located predominantly in the liver. The safety and efficacy of oseltamivir in those with hepatic impairment has not been established.

Co-administration of probenecid results in a 2-fold increase in exposure to oseltamivir carboxylate, the active metabolite of oseltamivir, because of increased active anionic tubular secretion in the kidney, so the dosage may need to be adjusted accordingly. A laboratory study has indicated that the anti-platelet drug clopidogrel (Plavix) prevents the conversion of oseltamivir to its active metabolite, oseltamivir carboxylate, so oseltamivir will lose its therapeutic effect if given with clopidrogrel[103].

Oseltamivir should generally not be used during pregnancy as insufficient data are currently available regarding possible toxic effects on the fetus. It is not known whether oseltamivir or its active metabolite is excreted in human milk.

Oseltamivir is not approved for use in children < 1 year of age.

Oseltamivir is contraindicated in persons with known hypersensitivity to any components of the product. It contains sorbitol, so it is unsuitable for people with hereditary fructose insufficiency. In March 2007 Health Canada reported new safety information resulting from adverse reaction reports of abnormal or suicidal behaviour in Japanese children and teenagers. Japan has now restricted use of oseltamivir in patients 10 to 19 years old. As of 28 February, 2007, there have been no Canadian reports of deaths or psychiatric adverse events such as abnormal or suicidal behaviour in children or teenagers. Investigations of these adverse events are ongoing.

Pour une prophylaxie post-exposition, on devrait amorcer le traitement par l'oseltamivir dans les 48 heures suivant l'exposition. La durée de la prophylaxie post-exposition chez les membres du ménage dans un essai comparatif randomisé était de 7 jours. On peut envisager de porter la durée de la prophylaxie à 14 jours si le cas index de grippe est un enfant ou une personne âgée, car ces personnes peuvent continuer d'excréter le virus pendant une période pouvant atteindre 14 jours après le début de leur maladie.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min. Il n'est pas nécessaire de disposer d'une mesure récente de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine dans un prélèvement d'urine de 24 heures avant de démarrer la prophylaxie par l'oseltamivir, à moins qu'on ait des raisons de soupçonner une insuffisance rénale importante. Lorsque la clairance de la créatinine est de 10 à 30 mL/min, la dose de l'oseltamivir devrait être réduite à 75 mg tous les deux jours ou à 30 mg de suspension orale tous les jours. Aucune recommandation posologique n'a été formulée pour les patients dont la clairance de la créatinine est de < 10 mL/min ou ceux soumis à une hémodialyse ou à une dialyse péritonéale.

L'oseltamivir est transformé en carboxylate d'oseltamivir par des estérases présentes surtout dans le foie. L'innocuité et l'efficacité de l'oseltamivir chez les insuffisants hépatiques n'ont pas été établies.

L'administration concomitante de probénécide multiplie par deux l'exposition au carboxylate d'oseltamivir, métabolite actif de l'oseltamivir, par suite de l'augmentation de la sécrétion tubulaire anionique active dans le rein, de sorte qu'il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose en conséquence. Une étude en laboratoire indique que le clopidogrel (Plavix), un anti-agrégant plaquettaire, empêche la conversion de l'oseltamivir en son métabolite actif, le carboxylate d'oseltamivir, de sorte que l'oseltamivir perdrait son effet thérapeutique s'il était administré en association avec le clopidogrel[103].

L'oseltamivir ne devrait pas, de façon générale, être utilisé durant la grossesse. On ne dispose pas actuellement de données suffisantes concernant les effets toxiques possibles sur le fœtus. On ignore de plus si l'oseltamivir et son métabolite actif sont excrétés dans le lait humain.

L'oseltamivir n'est pas approuvé pour les enfants de < 1 an.

L'oseltamivir est contre-indiqué chez les personnes hypersensibles à un des composants du produit. Comme il contient du sorbitol, il ne convient pas aux personnes qui présentent une intolérance héréditaire au fructose. En mars 2007, Santé Canada signalait de nouvelles données relatives à l'innocuité du produit, concernant des cas signalés de comportements anormaux ou suicidaires, observés chez des enfants et des adolescents japonais, comme réactions indésirables au médicament. Désormais, le Japon restreint l'usage de l'oseltamivir chez les patients de 10 à 19 ans. Au 28 février 2007, il n'y avait pas de cas signalé de décès ou d'effet secondaire d'ordre psychiatrique, comme des comportements anormaux ou suicidaires, chez les enfants ou les adolescents au Canada. Des enquêtes sur ces effets secondaires sont en cours.

The most common adverse events reported in oseltamivir prevention studies using doses of 75 mg once daily are headache, fatigue, nausea, cough, diarrhea, vomiting, abdominal pain, insomnia and vertigo. However, the difference in their incidence between oseltamivir and placebo was ≥ 1% only for headache, nausea, vomiting and abdominal pain.

Zanamivir administration

Zanamivir is inhaled. It is available in a dry powder for use with an inhalation device. Zanamivir is not approved for use in children < 7 years of age. The recommended oral dose of zanamivir for prevention of influenza in persons ≥ 7 years of age is 2 inhalations (5 mg per inhalation, so a total dose of 10 mg) once daily for 10 days. There are no data on the effectiveness of prophylaxis with zanamivir when initiated more than 1.5 days after the onset of symptoms in the index case.

At the therapeutic dose, bioavailability is low (10%-20%), and as a result systemic exposure of patients to zanamivir is limited. This suggests zanamivir is safe in patients with renal failure; safety and efficacy have not been documented in the presence of severe renal insufficiency.

Zanamivir is widely deposited at high concentrations throughout the respiratory tract, thereby delivering drug to the site of influenza infection. Zanamivir is excreted by the kidney unchanged within 24 hours. There is no evidence of metabolism of orally inhaled drug. No studies have been done on people with hepatic insufficiency, but even high doses of intravenous zanamivir did not show evidence of hepatic metabolism.

Zanamivir should be used with caution during pregnancy or lactation only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus or nursing infant. As the drug is inhaled, little is systemically absorbed; however, there are no adequate and well-controlled studies of zanamivir in pregnant or lactating women. Insufficient data are currently available regarding possible toxic effects on the fetus. It is not known whether zanamivir is excreted in human milk. Zanamivir is generally not recommended in patients with severe underlying chronic pulmonary disease or severe asthma because of the risk of serious bronchospasm and decline in respiratory function. If a decision is made to prescribe zanamivir for such a patient, this should be done only under conditions of careful monitoring of respiratory function. Patients who take inhaled brochodilators should be advised to use their bronchodilators before taking zanamivir. Zanamivir is contraindicated in persons with known hypersensitivity to zanamivir or the inhalation powder's components including lactose, which contains milk protein. Rarely, allergic-like reactions, including facial and oropharyngeal edema, bronchospasm, larygospasm, urticaria, serious skin rashes and anaphylaxis have been reported. Zanamivir should be discontinued and immediate medical attention sought if these reactions occur.

Les effets secondaires le plus souvent signalés dans les études sur le traitement préventif par l'oseltamivir utilisant des doses de 75 mg une fois par jour sont les maux de tête, la fatigue, les nausées, la toux, la diarrhée, les vomissements, les douleurs abdominales, l'insomnie et le vertige. La différence entre l'oseltamivir et un placebo n'était cependant que de ≥ 1 % pour l'incidence des maux de tête, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales.

Administration du zanamivir

Le zanamivir est administré par inhalation. Il est offert sous forme de poudre sèche à utiliser avec un dispositif d'inhalation. Le zanamivir n'est pas approuvé pour les enfants de < 7 ans. La dose orale recommandée pour la prévention de la grippe chez les personnes de ≥ 7 ans est de 2 inhalations (5 mg par inhalation, soit une dose totale de 10 mg) une fois par jour pendant 10 jours. Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité du zanamivir utilisé à titre prophylactique lorsque le traitement est amorcé plus de 1,5 jour après le début des symptômes chez le cas index.

À la dose thérapeutique, la biodisponibilité du zanamivir est faible (de 10 à 20 %), de sorte que l'exposition systémique des patients au zanamivir est limitée. On peut donc supposer qu'il ne comporte pas de risque pour les patients présentant une insuffisance rénale. Il n'existe pas d'étude sur son innocuité et son efficacité en présence d'une insuffisance rénale grave.

De fortes concentrations de zanamivir sont déposées dans l'ensemble de l'appareil respiratoire, ce qui permet de libérer le médicament au siège de l'infection grippale. Le zanamivir est excrété tel quel par les reins en l'espace de 24 heures. Il n'est pas prouvé que le médicament administré par inhalation orale est métabolisé. Aucune étude n'a été réalisée sur des sujets atteints d'insuffisance hépatique, mais il n'existe aucune preuve de métabolisation hépatique associée au zanamivir administré par voie intraveineuse, même à des doses élevées.

La prudence est de mise lorsqu'on administre du zanamivir aux femmes enceintes ou allaitantes, et on ne doit l'administrer que si les avantages escomptés justifient les risques potentiels pour le fœtus ou le nourrisson. Comme le médicament est inhalé, seule une petite quantité est absorbée dans l'ensemble de l'organisme. Il n'existe toutefois aucune étude d'une qualité satisfaisante et bien contrôlée sur l'emploi du zanamivir chez les femmes enceintes ou allaitantes. On ignore si le médicament est excrété dans le lait humain. Il n'est généralement pas recommandé d'utiliser le zanamivir chez les patients qui présentent une importante maladie pulmonaire chronique sous-jacente ou qui souffrent d'asthme sévère, en raison du risque de bronchospasme grave et d'une diminution de la fonction respiratoire. Si l'on décide de prescrire du zanamivir à ce genre de patient, on ne doit le faire que sous une surveillance étroite de la fonction respiratoire. Il y a lieu de conseiller aux patients qui prennent des bronchodilatateurs en inhalation de les utiliser avant de prendre du zanamivir. Le zanamivir est contreindiqué chez les personnes réputées présenter une hypersensibilité au zanamivir ou aux constituants de la poudre, notamment le lactose, qui contient des protéines laitières. De rares réactions de type allergique ont été signalées, notamment les suivants : œdème facial et oropharyngé, bronchospasme, laryngospasme, urticaire, éruptions cutanées importantes et anaphylaxie. Si ces réactions se manifestent, il faut cesser de prendre le zanamivir et consulter sur le champ un médecin.

The most common adverse events reported in post-exposure prophylaxis studies with zanamivir using doses of 10 mg once daily are headache, fatigue, nausea, cough, muscle pain, fever, chills and sore throat. However there were no differences between zanamivir and placebo in the incidence of these adverse events.

References

1. Public Health Agency of Canada. FluWatch. URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index.html>. Date of access: 3 July, 2007.

2. Reyes F, Macey JF, Aziz S, et al. Influenza in Canada: 2005-2006 season. Can Commun Dis Rep 2007;33(3):21-41.

3. Public Health Agency of Canada. Recommendation for use of Amantadine for treatment and prevention of influenza. URL : <http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2006/20061101-amantadine_e.html>. Date of access: 3 July, 2007.

4. World Health Organization. Recommended compositio of influenza virus vaccines for use in the 2007-2008 influenza season. Weekly Epidemiological Record 2007;82(9):69-74.

5. World Health Organization. Influenza. Weekly Epidemiological Record 2007;82(9):74-6.

6. European Influenza Surveillance Scheme. Influenza season 2006-2007. 9 March 2007. In: Increased influenza activity in Central and Northern Europe. EISS Weekly Electronic Bulletin, Week 9, Issue no. 217. URL: < http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi?season=2006>. Date of access: 3 July, 2007.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Weekly report: Influenza summary update, week ending March 3, 2007 - week 9. In: Flu Activity: Reports & Surveillance Methods in the United States. URL: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2006-2007/weekly09.htm>. Date of access: 3 July, 2007.

8. World Health Organization. Updated: WHO-confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) infection, 25 November 2003 – 24 November 2006. Weekly Epidemiological Record 2007;82(6):41-8.

9. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006-2007 influenza season. URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en/>. Date of access: 3 July, 2007.

10. World Health Organization. Avian influenza: significance of mutations in the H5N1 virus. URL: <http://www.who.int/csr/2006_02_20/en/index.html>. Date of access: 3 July, 2007.

Les réactions indésirables les plus courantes signalées dans les études sur l'utilisation du zanamivir à titre de prophylaxie postexposition, à des doses quotidiennes de 10 mg, sont les maux de tête, la fatigue, les nausées, la toux, les douleurs musculaires, la fièvre, les frissons et les maux de gorge. Il n'existe toutefois aucune différence dans la fréquence de ces effets indésirables entre le zanamivir et le placebo.

Références bibliographiques

1. Agence de la santé publique du Canada. Surveillance de l'influenza. URL : <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index_f.html>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

2. Reyes F, J. F. Macey, S. Aziz et coll. La grippe au Canada : saison 2005-2006. Relevé des maladies transmissibles au Canada, 2007, vol. 33, nº 3 : 21-41.

3. Agence de la santé publique du Canada. Recommandation concernant l'utilisation de l'amantadine pour traiter ou prévenir la grippe. URL : <http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2006/20061101-amantadine_f.html>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

4. Organisation mondiale de la santé. Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison 2007-2008. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2007, vol. 82, nº 9 : 69-74.

5. Organisation mondiale de la santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2007, vol. 82, nº 9 : 74-6.

6. European Influenza Surveillance Scheme. Influenza season 2006-2007. 9 March 2007. In: Increased influenza activity in Central and Northern Europe. EISS Weekly Electronic Bulletin, Week 9, Issue no. 217. URL : < http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi?season=2006>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Weekly report: Influenza summary update, week ending March 3, 2007 - week 9. In: Flu Activity: Reports & Surveillance Methods in the United States. URL : <http://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2006-2007/weekly09.htm>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

8. Organisation mondiale de la santé. Le point sur la grippe aviaire A(H5N1) chez l'homme : cas confirmés par l'OMS, 25 novembre 2003 – 24 novembre 2006. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2007, vol. 82, nº 6 : 41-8.

9. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2006-2007 influenza season. URL: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations1/en/>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

10. World Health Organization. Avian influenza: significance of mutations in the H5N1 virus. URL : <http://www.who.int/csr/2006_02_20/en/index.html>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

11. World Health Organization. Avian influenza – situation in Egypt (2007) – update no. 17. URL:<http://www.who.int/csr/don/2007_06_12/en/index.html>. Date of access: 3 July, 2007.

12. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. J Infect Dis 2000;181(3):831-7.

13. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. Epidemiol Infect 2007:1-8.

14. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. Pediatr Infect Dis J 2006;25(9):795-800.

15. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000;342(4):225-31.

16. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000;342(4):232-9.

17. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev 2006(1):CD004879.

18. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. Pediatr Infect Dis J 2007;26(2):97-106.

19. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. Vaccine 2005;23(22):2851-61.

20. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. Vaccine 2006;24(19):4222-32.

21. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, et al. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. Vaccine 2006;24(5):629-35.

22. Statement on influenza vaccination for the 2006-2007 season. An Advisory Committee Statement (ACS). Can Commun Dis Rep 2006;32(ACS-7):1-27.

23. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998;148(11):1094-102.

11. Organisation mondiale de la Santé. Grippe aviaire – situation en Égypte (2007) – bulletin n° 17. URL : <http://www.who.int/csr/don/2007_06_12/fr/index.html>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

12. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. J Infect Dis 2000;181(3):831-7.

13. Schanzer DL, Tam TW, Langley JM, Winchester BT. Influenza-attributable deaths, Canada 1990-1999. Epidemiol Infect 2007:1-8.

14. Schanzer DL, Langley JM, Tam TW. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. Pediatr Infect Dis J 2006;25(9):795-800.

15. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000;342(4):225-31.

16. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000;342(4):232-9.

17. Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev 2006(1):CD004879.

18. Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. Pediatr Infect Dis J 2007;26(2):97-106.

19. Negri E, Colombo C, Giordano L, Groth N, Apolone G, La Vecchia C. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. Vaccine 2005;23(22):2851-61.

20. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. Vaccine 2006;24(19):4222-32.

21. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, et al. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. Vaccine 2006;24(5):629-35.

22. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2006-2007. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Relevé des maladies transmissibles au Canada 2006, vol. 32, (DCC-7) : 1-27.

23. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998;148(11):1094-102.

24. Tuyishime JD, De Wals P, Moutquin JM, Frost E. Influenza-like illness during pregnancy: results from a study in the eastern townships, Province of Quebec. J Obstet Gynaecol Can 2003;25(12):1020-5.

25. Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. Am J Perinatol 2004;21(6):333-9.

26. Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA, et al. Community influenza activity and risk of acute influenza-like illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women. Am J Epidemiol 2006;163(9):838-48.

27. France EK, Smith-Ray R, McClure D, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160(12): 1277-83.

28. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ 2007;176(4):463-8.

29. Langley JM. Pneumonia during pregnancy. In: T.J. M, ed. Community-acquired pneumonia. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001:283-91.

30. Eickhoff TC, Sherman IL, Serfling RE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. JAMA 1961;176:776-82.

31. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. BJOG 2000;107(10):1282-9.

32. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. Am J Obstet Gynecol 2003;189(6):1705-12.

33. Schanzer DL, Langley J, Tam TW. Influenza-attributed hospitalization in pregnant women. J Obstet Gynaecol Can 2007 (in press)

34. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-10):1-42.

24. Tuyishime JD, De Wals P, Moutquin JM, Frost E. Influenza-like illness during pregnancy: results from a study in the eastern townships, Province of Quebec. J Obstet Gynaecol Can 2003;25(12):1020-5.

25. Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. Am J Perinatol 2004;21(6):333-9.

26. Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA, et al. Community influenza activity and risk of acute influenza-like illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women. Am J Epidemiol 2006;163(9):838-48.

27. France EK, Smith-Ray R, McClure D, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160(12):1277-83.

28. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ 2007;176(4):463-8.

29. Langley JM. Pneumonia during pregnancy. In: T.J. M, ed. Community-acquired pneumonia. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 2001:283-91.

30. Eickhoff TC, Sherman IL, Serfling RE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. JAMA 1961;176:776-82.

31. Irving WL, James DK, Stephenson T, et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. BJOG 2000;107(10):1282-9.

32. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. Am J Obstet Gynecol 2003;189(6):1705-12.

33. Schanzer DL, Langley J, Tam TW. Influenza-attributed hospitalization in pregnant women. J Obstet Gynaecol Can 2007 (in press)

34. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-10):1-42.

35. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005;192(4):1098-106.

36. Glezen WP, Alpers M. Maternal immunization. Clin Infect Dis 1999;28(2):219-24.

37. Murray DL, Imagawa DT, Okada DM, St Geme JW, Jr. Antibody response to monovalent A/New Jersey/8/76 influenza vaccine in pregnant women. J Clin Microbiol 1979;10(2):184-7.

38. Deinard AS, Ogburn P, Jr. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1981;140(3):240-5.

39. Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. J Infect Dis 1993;168(3):647-56.

40. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. J Infect Dis 1979;140(2):141-6.

41. Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. BMJ 2006;333(7581):1241.

42. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. J Infect Dis 1997;175(1):1-6.

43. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA. Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-2):1-16.

44. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. Lancet 2000;355(9198):93-7.

45. Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. Pediatr Infect Dis J 1999;18(9):779-83.

35. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005;192(4):1098-106.

36. Glezen WP, Alpers M. Maternal immunization. Clin Infect Dis 1999;28(2):219-24.

37. Murray DL, Imagawa DT, Okada DM, St Geme JW, Jr. Antibody response to monovalent A/New Jersey/8/76 influenza vaccine in pregnant women. J Clin Microbiol 1979;10(2):184-7.

38. Deinard AS, Ogburn P, Jr. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1981;140(3):240-5.

39. Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. J Infect Dis 1993;168(3):647-56.

40. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. J Infect Dis 1979;140(2):141-6.

41. Hayward AC, Harling R, Wetten S, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. BMJ 2006;333(7581):1241.

42. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. J Infect Dis 1997;175(1):1-6.

43. Pearson ML, Bridges CB, Harper SA. Influenza vaccination of health-care personnel: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-2):1-16.

44. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. Lancet 2000;355(9198):93-7.

45. Saxen H, Virtanen M. Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers. Pediatr Infect Dis J 1999;18(9):779-83.

46. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA 1999;281(10):908-13.

47. Shugarman LR, Hales C, Setodji CM, Bardenheier B, Lynn J. The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. J Am Med Dir Assoc 2006;7(9):562-7.

48. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. J Infect Dis 2002;185(8): 1005-10.

49. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. J Infect Dis 2005;192(8):1318-22.

50. Department of Health UK. Flu vaccination for poultry workers. 2007. URL:<http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063041>. Date of access: 3 July, 2007.

51. Gray GC, Trampel DW, Roth JA. Pandemic influenza planning: Shouldn't swine and poultry workers be included? Vaccine 2007;25(22):4376-81.

52. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2004(3):CD001269.

53. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Nicholson KG. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age. Vaccine 2006;24(7):1035-43.

54. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The un derrecognized burden of influenza in young children. N Engl J Med 2006;355(1):31-40.

55. The epidemiology of influenza in children hospitalized in Canada, 2004-2005, in Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) centres. Can Commun Dis Rep 2006;32(7):77-86.

56. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T, Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. J Infect Dis 1970;122(1):16-25.

57. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 2001;344(12):889-96.

46. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. JAMA 1999;281(10):908-13.

47. Shugarman LR, Hales C, Setodji CM, Bardenheier B, Lynn J. The influence of staff and resident immunization rates on influenza-like illness outbreaks in nursing homes. J Am Med Dir Assoc 2006;7(9):562-7.

48. Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. J Infect Dis 2002;185(8):1005-10.

49. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, et al. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. J Infect Dis 2005;192(8):1318-22.

50. Department of Health UK. Flu vaccination for poultry workers. 2007. URL : <http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_063041>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

51. Gray GC, Trampel DW, Roth JA. Pandemic influenza planning: Shouldn't swine and poultry workers be included? Vaccine 2007;25(22):4376-81.

52. Demicheli V, Rivetti D, Deeks JJ, Jefferson TO. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2004(3):CD001269.

53. Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Nicholson KG. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50-64 years of age. Vaccine 2006;24(7):1035-43.

54. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. N Engl J Med 2006;355(1):31-40.

55. Épidémiologie de la grippe chez les enfants hospitalisés au Canada, 2004-2005, dans les centres du programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT). Relevé des maladies transmissibles au Canada, 2006, vol. 32, nº 7 : 77-86.

56. Monto AS, Davenport FM, Napier JA, Francis T, Jr. Modification of an outbreak of influenza in Tecumseh, Michigan by vaccination of schoolchildren. J Infect Dis 1970;122(1):16-25.

57. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 2001;344(12):889-96.

58. Rudenko LG, Slepushkin AN, Monto AS, et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. J Infect Dis 1993;168(4):881-7.

59. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. Vaccine 2005;23(10):1284-93.

60. Patel R, Longini IM, Jr., Halloran ME. Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms. J Theor Biol 2005;234(2):201-12.

61. Longini IM, Jr., Halloran ME. Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. Am J Epidemiol 2005;161(4):303-6.

62. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. Vaccine 2005;23(13):1540-8.

63. King JC, Jr., Stoddard JJ, Gaglani MJ, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. N Engl J Med 2006;355(24):2523-32.

64. Kwong JC, Sambell C, Johansen H, Stukel TA, Manuel DG. The effect of universal influenza immunization on vaccination rates in Ontario. Health reports / Statistics Canada, Canadian Centre for Health Information 2006;17(2):31-40.

65. Statement on travel, influenza, and prevention. Can Commun Dis Rep 2005;31(ACS-2):1-8.

66. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. Can Med Assoc J 2004;171(10):1213-22.

67. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. N Engl J Med 2006;355(24): 2513-22.

68. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. Vaccine 2007;25(1):154-60.

69. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004876.

58. Rudenko LG, Slepushkin AN, Monto AS, et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines in schoolchildren and their unvaccinated contacts in Novgorod, Russia. J Infect Dis 1993;168(4):881-7.

59. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, et al. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. Vaccine 2005;23(10):1284-93.

60. Patel R, Longini IM, Jr., Halloran ME. Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms. J Theor Biol 2005;234(2):201-12.

61. Longini IM, Jr., Halloran ME. Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. Am J Epidemiol 2005;161(4):303-6.

62. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. Vaccine 2005;23(13):1540-8.

63. King JC, Jr., Stoddard JJ, Gaglani MJ, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. N Engl J Med 2006;355(24):2523-32.

64. Kwong JC, C. Sambell, H. Johansen, T. A. Stukel, D. G. Manuel. Effet de l'immunisation universelle contre la grippe sur les taux de vaccination en Ontario. Rapports sur la santé, Statistique Canada, Centre canadien d'information sur la santé 2006, vol. 17, n° 2 : 35-45.

65. Déclaration sur les voyages, la grippe et la prévention. Relevé des maladies transmissibles au Canada, 2005, vol. 31(DCC-2) : 1-8.

66. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. Can Med Assoc J 2004;171(10):1213-22.

67. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. N Engl J Med 2006;355(24):2513-22.

68. Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64-year-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. Vaccine 2007;25(1):154-60.

69. Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004876.

70. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006(1):CD002733.

71. Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. Arch Intern Med 2005;165(3):274-80.

72. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 2003;348(14):1322-32.

73. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. Diabetes care 2006;29(8): 1771-6.

74. Allison MA, Daley MF, Crane LA, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. J Pediatr 2006;149(6):755-62.

75. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. Pediatrics 2005;116(1):153-9.

76. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A, Monto AS, Zhu Y, Neuzil KM. Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. Pediatrics 2006;118(3):e579-85.

77. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. Pediatrics 2005;115(4):1039-47.

78. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H, et al. Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. J Infect Dis 2001;184(2):188-91.

79. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N, Bleackley RC. Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. Vaccine 2005;23(25):3294-300.

80. Aoki FY, Yassi A, Cheang M, et al. Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers. CMAJ 1993;149(10):1425-30.

70. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006(1):CD002733.

71. Hak E, Buskens E, van Essen GA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. Arch Intern Med 2005;165(3):274-80.

72. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 2003;348(14):1322-32.

73. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. Diabetes care 2006;29(8):1771-6.

74. Allison MA, Daley MF, Crane LA, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. J Pediatr 2006;149(6):755-62.

75. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. Pediatrics 2005;116(1):153-9.

76. Englund JA, Walter EB, Gbadebo A, Monto AS, Zhu Y, Neuzil KM. Immunization with trivalent inactivated influenza vaccine in partially immunized toddlers. Pediatrics 2006;118(3):e579-85.

77. Englund JA, Walter EB, Fairchok MP, Monto AS, Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedules in 6- to 23-month-old children. Pediatrics 2005;115(4):1039-47.

78. Buxton JA, Skowronski DM, Ng H, et al. Influenza revaccination of elderly travelers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. J Infect Dis 2001;184(2):188-91.

79. McElhaney JE, Hooton JW, Hooton N, Bleackley RC. Comparison of single versus booster dose of influenza vaccination on humoral and cellular immune responses in older adults. Vaccine 2005;23(25):3294-300.

80. Aoki FY, Yassi A, Cheang M, et al. Effects of acetaminophen on adverse effects of influenza vaccination in health care workers. CMAJ 1993;149(10):1425-30.

81. Gemmill I. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on thimerosal. Can Commun Dis Rep 2003;29:1-10.

82. Update on influenza vaccination for the 2005-2006 season. An Advisory Committee Statement (ACS). Can Commun Dis Rep 2006;32(ACS-2):1-3.

83. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. Am J Epidemiol 1984;119(6):841-79.

84. Institute of Medicine. Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies;

85. McLean M, Duclos P, Jacob P, Humphreys P. Incidence of Guillain-Barre syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases. Epidemiology 1994;5(4):443-8.

86. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. Lancet 2005;366(9497):1653-66.

87. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998;339(25):1797-802.

88. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, et al. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. Arch Intern Med 2006;166(20):2217-21.

89. NACI. Supplementary Statement for the 2002-2003 influenza season: Update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination. CCDR 2002;28((ACS-6)):1-8.

90. De Serres G, Skowronski DM, Guay M, et al. Recurrence risk of oculorespiratory syndrome after influenza vaccination: randomized controlled trial of previously affected persons. Arch Intern Med 2004;164(20): 2266-72.

91. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M, Abraham E, McGeer AJ. Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: how are we doing? Cmaj 2001;164(10):1413-9.

92. McArthur MA, Simor AE, Campbell B, McGeer A. Influenza and pneumococcal vaccination and tuberculin skin testing programs in long-term care facilities: where do we stand? Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16(1):18-24.

81. Gemmill I. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration sur le thimérosal. Rapport des maladies transmissibles au Canada, 2003, vol. 29 (DCC-1) : 1-10.

82. Mise à jour sur la vaccination antigrippale pour la saison 2005-2006. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). Relevé des maladies transmissibles au Canada, 2006, vol. 32 (DCC-2) : 1-3.

83. Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. Am J Epidemiol 1984;119(6):841-79.

84. Institute of Medicine. Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications. Washington, DC: Institute of Medicine of the National Academies;

85. McLean M, Duclos P, Jacob P, Humphreys P. Incidence of Guillain-Barre syndrome in Ontario and Quebec, 1983-1989, using hospital service databases. Epidemiology 1994;5(4):443-8.

86. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. Lancet 2005;366(9497):1653-66.

87. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998;339(25):1797-802.

88. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, et al. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. Arch Intern Med 2006;166(20):2217-21.

89. CCNI. Déclaration supplémentaire pour la saison grippale 2002-2003 : le point sur le syndrome oculo-respiratoire associé au vaccin antigrippal. RMTC, 2002, vol. 28 (DCC-6) : 1-8.

90. De Serres G, Skowronski DM, Guay M, et al. Recurrence risk of oculorespiratory syndrome after influenza vaccination: randomized controlled trial of previously affected persons. Arch Intern Med 2004;164(20):2266-72.

91. Stevenson CG, McArthur MA, Naus M, Abraham E, McGeer AJ. Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: how are we doing? Cmaj 2001;164(10):1413-9.

92. McArthur MA, Simor AE, Campbell B, McGeer A. Influenza and pneumococcal vaccination and tuberculin skin testing programs in long-term care facilities: where do we stand? Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16(1):18-24.

93. Allen UD, Aoki FY, Stiver HG, al e. The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners. Can J Infect Dis Med Microbiol 2006;17:273-9.

94. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis 2004;189(3): 440-9.

95. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. Jama 2001;285(6):748-54.

96. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 2000;343(18):1282-9.

97. Monto AS, Moult AB, Sharp SJ. Effect of zanamivir on duration and resolution of influenza symptoms. Clinical therapeutics 2000;22(11):1294-305.

98. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D, et al. Inhaled Zanamivir Versus Rimantadine for the Control of Influenza in a Highly Vaccinated Long-term Care population. Journal of the American Medical Directors Association 2005;6(6):359-66.

99. Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA, et al. Inhaled Zanamivir Versus Placebo for the Prevention of Influenza Outbreaks in an Unvaccinated Long-term Care Population. Journal of the American Medical Directors Association 2005;6(6):367-74.

100. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, et al. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. Jama 2007;297(13):1435-42.

101. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2000;160(21): 3243-7.

102. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. Clin Infect Dis 2000;31(5): 1166-9.

103. Shi D, Yang J, Yang D, et al. Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2006;319(3):1477-84.

93. Allen UD, Aoki FY, Stiver HG, al e. The use of antiviral drugs for influenza: Recommended guidelines for practitioners. Can J Infect Dis Med Microbiol 2006;17:273-9.

94. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis 2004;189(3):440-9.

95. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. Jama 2001;285(6):748-54.

96. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 2000;343(18):1282-9.

97. Monto AS, Moult AB, Sharp SJ. Effect of zanamivir on duration and resolution of influenza symptoms. Clinical therapeutics 2000;22(11):1294-305.

98. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D, et al. Inhaled Zanamivir Versus Rimantadine for the Control of Influenza in a Highly Vaccinated Long-term Care Population. Journal of the American Medical Directors Association 2005;6(6):359-66.

99. Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA, et al. Inhaled Zanamivir Versus Placebo for the Prevention of Influenza Outbreaks in an Unvaccinated Long-term Care Population. Journal of the American Medical Directors Association 2005;6(6):367-74.

100. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, et al. Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. Jama 2007;297(13):1435-42.

101. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2000;160(21):3243-7.

102. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. Clin Infect Dis 2000;31(5):1166-9.

103. Shi D, Yang J, Yang D, et al. Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2006;319(3):1477-84.

104. Statistics Canada. Canadian Community Health Survey – Cycle 3.1 (this data release covers all data collected from January to December 2005). URL: <http://www.statcan.ca/cgi-bin/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&SDDS=3226&lang=en&db=IMDB&dbg=f&adm=8&dis=2>. Date of access: 3 July, 2007.

105. Stevenson, CG, MCArthur MA, Naus M et al. Prevention of influenza and pneumococcal pneumonia in Canadian long-term care facilities: How are we doing? CMAJ 2001; 164(10):1413-19.

106. Russell ML. Influenza vaccination in long-term care facilities. CMAJ 2001; 165(10):1299.

104. Statistique Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC), Cycle 3.1 (cette diffusion de données couvre l'ensemble des données collectées de janvier à décembre 2005). URL : <http://www.statcan.ca/cgi-bin/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&SDDS=3226&lang=en&db=IMDB&dbg=f&adm=8&dis=2>. Date d'accès : le 3 juillet 2007.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further conformation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the heath field and will not preclude publication elsewhere. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Center of the Canadian Medical Asoociation.

Nicole Beaudoin
Editor-in-Chief
613-957-0841

Anthony Beraldin
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the
Editor-in-Chief
Public Health Agency of Canada
Scientific Publication and Multimedia Services
120 Colonnade Rd, A.L. 6702A
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Center
1867 Altavista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613)-731-8610 Ext. 2307 **or** (888)855-2555
FAX:(613)236-8864

Annual subscription: $122 (plus applicable taxes) in Canada; $162 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <http://www.phac-aspc.gc.ca/puplicat/ccdr-rmtc>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41387051

©Minister of Health 2007

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs. Pour acheter des copies du RMTC ou des supplément au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin
Rédactrice en chef
613-957-0841

Anthony Beraldin
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à
Rédactrice en chef
Agence de santé publique du Canada
Section des publications scientifiques et services
Multimédias, 120, chemin Colonnade, I.A. 6702A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 **ou** (888) 855-2555
FAX : (613)236-8864

Abonnement annuel : 122 $ (et frais connexes) au Canada; 162 $ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <http://www.phac-aspc.gc.ca/puplicat/ccdr-rmt>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41387051

©Ministre de la Santé 2007